

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

ZEPATIER 50 mg/100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: 50 mg elbasvir ve 100 mg grazoprevir

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 87,02 mg

Sodyum.....69,85 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "770" baskılı, diğer yüzü baskısız, 21 mm x 10 mm boyutlarında bej oval tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZEPATIER yetişkin hastalarda kronik hepatit C'nin (KHC) tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Hepatit C virüs (HCV) genotipine spesifik aktivite için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ZEPATIER tedavisi, kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Tavsiye edilen doz günde bir kez, bir tablettir.

Tavsiye edilen rejimler ve tedavi süreleri aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

Tablo 1: Kompanse sirozlu ve/veya sirozsuz hastalarda kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için tavsiye edilen ZEPATIER tedavisi (sadece Child-Pugh A)

HCV genotipi	Tedavi ve süresi
1a	12 hafta süreyle ZEPATIER Ribavirin ^A ile birlikte 16 hafta ZEPATIER, tedavi başarısızlığı riskini en aza indirmek için, başlangıçtaki HCV RNA düzeyi >800.000 IU/ml olan hastalarda ve/veya elbasvir aktivitesinde en az 5 kat azalmaya yol açan spesifik NS5A polimorfizmlerinin varlığında düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).
1b	12 hafta süreyle ZEPATIER (Anlamli fibrozisi veya sirozu olmayan naif genotip 1b hastaların tedavisinde 8 hafta kullanım dikkate alınabilir [§])
4	12 hafta süreyle ZEPATIER Ribavirin ^A ile birlikte 16 hafta ZEPATIER, tedavi başarısızlığı riskini en aza indirmek için, başlangıçtaki HCV RNA düzeyi >800.000 IU/ml olan hastalarda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

[§] Karaciğer biyopsisi (örn; METAVIR F0 F2) veya non-invaziv testlerle tanımlanmış klinik olarak anlamli fibrozisi veya sirozu olmayan hastalar

^A Klinik çalışmalarda ribavirin dozu vücut ağırlığına dayalı olarak gıdalarla birlikte, ikiye bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmıştır (< 66 kg = 800 mg/gün, 66 ila 80 kg = 1.000 mg/gün, 81 - 105 kg = 1.200 mg/gün, > 105 kg = 1.400 mg/gün).

Ribavirinin spesifik dozaj talimatları (doz değişikliği dahil) için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bütün olarak yutulmalıdır ve gıdalarla birlikte veya ayrı olarak alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Hastalara, eğer dozun alınmasından sonraki 4 saat içerisinde kusma gerçekleşirse, sonraki dozdan önce 8 saate kadar ilave bir tablet alınabileceği söylenmelidir. Eğer dozun alınmasının üzerinden 4 saatten daha fazla süre geçtikten sonra kusma gerçekleşirse başka ilave doza gerek yoktur.

ZEPATIER'in bir dozu unutulursa ve ZEPATIER'in normalde alındığı zamanın üzerinden 16 saat veya daha az bir süre geçmişse, hastaya ZEPATIER'in sonraki dozunu mümkün olan en kısa sürede alması ve ardından ZEPATIER'i normal zamanda alması söylenmelidir. Eğer ZEPATIER'in normalde alındığı zamanın üzerinden 16 saatten daha uzun bir süre geçmişse, hastaya unutulmuş dozu ALMAMASI ve sonraki dozu normal dozaj takvimine göre alması söylenmelidir. Hastalara çift doz almamaları söylenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği ve son evre böbrek hastalığı (SEBH)

Hafif, orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyaliz veya periton diyalizine giren hastalar dahil) ZEPATIER'in dozunda ayarlama gerekmemektedir. (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda ZEPATIER'in dozunda ayarlama gerekli değildir. Orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan hastalarda ZEPATIER kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer nakli yapılan hastalarda ZEPATIER'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

ZEPATIER'in güvenliliği ve etkililiği 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda ZEPATIER'in dozunda ayarlama gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

Orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Rifampisin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sakonavir, tipranavir, kobisistat veya siklosporin gibi organik anyon taşıyıcı polipeptid 1B (OATP1B) inhibitörleriyle birlikte ZEPATIER uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Efavirenz, fenitoin, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil veya St. John's Wort (sarı kantaron, *Hypericum perforatum*) gibi sitokrom P450 3A (CYP3A) veya P-glikoprotein (P-gp) indükleyicileri ile birlikte ZEPATIER uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALT yükselmeleri:

Tedavi sırasında geç ALT yükselmelerinin oranı plazmadaki grazoprevir maruz kalımıyla doğrudan ilişkilidir. Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın ZEPATIER'in kullanıldığı klinik çalışmalarda, hastaların $\%1$'i ALT'de üst normal sınırın (ÜNS) 5 katından daha fazla yükselmeler yaşamıştır (bkz. Bölüm 4.8). Kadınlarda (%2 [11/652]), Asyalılarda (%2 [4/165]) ve 65 yaş ve üzeri kişilerde (%2 [3/187]) geç ALT yükselmelerinin daha yüksek oranları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2). Bu geç ALT yükselmeleri genellikle tedavinin 8. haftasında veya daha sonra gerçekleşmiştir.

Karaciğer laboratuvar testleri tedaviden önce, tedavinin 8. haftasında ve klinik yönden endike olduğunda yapılmalıdır. 16 hafta tedavi alan hastalar için, ilave karaciğer fonksiyon testleri tedavinin 12. haftasında yapılmalıdır.

- Hastalara yorgunluk, güçsüzlük, iştah kaybı, bulantı ve kusma, sarılık ya da dışkı renginde değişiklik ile karşılaştıklarında vakit kaybetmeden doktorlarına başvurmaları söylenmelidir.
- Eğer ALT düzeylerinin ÜNS'nin 10 katından daha yüksek olduğu doğrulanırsa ZEPATIER'in kesilmesi düşünülmelidir.
- Eğer ALT yükselmesine karaciğer enflamasyonuna dair belirti ve bulgular ya da konjuge bilirübin, alkalen fosfataz ya da uluslararası normalize oran (INR) artışı eşlik ederse ZEPATIER kesilmelidir.

Genotipe spesifik aktivite:

ZEPATIER'in HCV genotip 2, 3, 5 ve 6'daki etkililiği gösterilmemiştir. ZEPATIER bu genotiplerle enfekte hastalara önerilmemektedir.

Tekrar tedavi uygulanması:

Daha önceden ZEPATIER'e veya ZEPATIER ile aynı sınıfta yer alan tıbbi ürünlere (NS5A inhibitörleri veya telaprevir, simeprevir, boseprevir dışındaki NS3/4A inhibitörleri) maruz kalmış hastalarda ZEPATIER'in etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tıbbi ürünlerle etkileşimler:

ZEPATIER'in organik anyon taşıyıcı polipeptid 1B (OATP1B) inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanması grazoprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışa yol açabileceğinden kontrendikedir.

ZEPATIER'in CYP3A veya P-gp indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması kontrendikedir çünkü birlikte uygulama elbasvir ve grazoprevirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde azaltabilir ve ZEPATIER'in terapötik etkisinde azalmaya yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.5 ve 5.2).

ZEPATIER'in güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı elbasvir ve grazoprevir konsantrasyonlarını yükseltir ve eş zamanlı uygulama önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

HCV/HBV (hepatit B virüs) koenfeksiyonu:

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

Diyabetik hastalarda kullanımı

Diyabetik hastalar, HCV direkt etkili antiviral ajanların (DAA) tedavisine başladıktan sonra, potansiyel olarak semptomatik hipoglisemi ile sonuçlanabilecek iyileşmiş glikoz kontrolü yaşayabilirler. Direkt etkili antiviral ajan tedavisine başlayan diyabetik hastaların glukoz seviyeleri özellikle ilk üç ay içerisinde ve diyabetik ilaçların değiştirilmesi durumunda yakından izlenmelidir. Direkt etkili antiviral ajan tedavisi başladığında hastanın diyabetik bakımından sorumlu hekimine bilgi verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

ZEPATIER'in güvenliliği ve etkililiği 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde belirlenmediğinden, bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Yardımcı maddeler:

ZEPATIER laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların ilacı kullanmamaları gerekir.

ZEPATIER'in her bir tableti 69,85 mg sodyum içerir, bir yetişkin için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 2 g olarak önerilen günlük maksimum sodyum alımı değerinin %3,5'ine eşdeğerdir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin ZEPATIER'i etkileme potansiyeli:

Grazoprevir OATP1B ilaç taşıyıcılarının bir substratıdır. ZEPATIER'in OATP1B taşıyıcılarını inhibe eden tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması grazoprevirin plazma konsantrasyonunda anlamlı artışa yol açabileceğinden kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Elbasvir ve grazoprevir CYP3A ve P-gp'nin substratlarıdır. ZEPATIER'in CYP3A veya P-gp indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması kontrendikedir çünkü birlikte uygulama elbasvir ve grazoprevirin plazma konsantrasyonlarını azaltarak ZEPATIER'in terapötik etkisinde azalmaya yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ZEPATIER'in güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanması elbasvir ve grazoprevirin plazma konsantrasyonlarını artırır ve eş zamanlı uygulama önerilmez (bkz. Tablo 2 ve Bölüm 4.4). ZEPATIER'in P-gp inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanmasının ZEPATIER'in plazma konsantrasyonları üzerinde minimal etkiye yol açması beklenir.

Grazoprevirin bir meme kanseri direnç protein, (BCRP) substratı olma potansiyeli dışlanmamaktadır.

ZEPATIER'in diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:

Elbasvir ve grazoprevir insanlarda meme kanseri direnç proteini (BCRP) adlı ilaç taşıyıcının bağırsak düzeyindeki inhibitörleridir ve eş zamanlı uygulanan BCRP substratlarının plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Elbasvir *in vitro* koşullarda CYP3A'nın bir inhibitörü değildir ve grazoprevir insanlarda zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. Grazoprevir ile birlikte uygulama CYP3A substratlarının maruz kalımlarında klinik yönden önemli artışlara yol açmamıştır. Bu nedenle, ZEPATIER ile birlikte uygulandıklarında CYP3A substratları için doz ayarlaması gerekmez.

Elbasvir insanlarda minimal düzeyde intestinal P-gp inhibisyonuna yol açar ve digoksin (bir P-gp substratı) konsantrasyonlarında klinik yönden önemli artışlarla sonuçlanmaz (plazma EAA değerinde %11 artış). *In vitro* verilere göre grazoprevir bir P-gp inhibitörü değildir. Elbasvir ve grazoprevir insanlarda OATP1B inhibitörleri değildir. *In vitro* verilere göre, diğer CYP enzimleri, UGT1A1, esterazlar (CES1, CES2 ve CatA), OAT1, OAT3 ve OCT2'nin bir inhibitörü olarak ZEPATIER ile klinik yönden önemli etkileşimler beklenmemektedir. *In vitro* verilere göre, GZR'nin BSEP'yi (safra tuzu atım pompası) inhibe etme potansiyeli dışlanamaz. *In vitro* verilere göre, elbasvir veya grazoprevirin çoklu dozlarının

uygulanmasının CYP izoformlarıyla metabolize edilen tıbbi ürünlerin metabolizmasını indüklemeye olasılığı yoktur.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar:

ZEPATIER ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinin yakın takibi önerilir.

DAA tedavisinin karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçlar üzerindeki etkisi:

Grazoprevir tarafından CYP3A'nın zayıf inhibisyonu CYP3A substrat seviyelerini artırabilir. İlave olarak, CYP3A substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonları, HCV klerensiyle ilişkili olarak DAA tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonundaki iyileşme ile azaltılabilir. Bu nedenle, ilaç seviyeleri değişebileceğinden, terapi sırasında dar bir terapötik indekse (örn., Kalsinörin inhibitörleri) sahip CYP3A substratlarının yakından izlenmesi ve potansiyel doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Tablo 2).

ZEPATIER ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler:

Tablo 2 incelenmiş veya potansiyel tıbbi ürün etkileşimlerini liste halinde sunmaktadır. Yukarı “↑” veya aşağı “↓” yönlü ok o ilacın izlenmesini veya doz ayarlamasını gerektiren bir maruz kalım değişikliğini ya da birlikte uygulamanın önerilmediğini veya kontrendike olduğunu gösterir. Maruz kalımda klinik yönden önemli olmayan değişiklik yatay ok “↔” ile gösterilir.

Tarif edilen tıbbi ürün etkileşimleri ZEPATIER veya ayrı ajanlar olarak elbasvir (EBR) ve grazoprevir (GZR) ile birlikte yürütülen çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır veya elbasvir ya da grazoprevir ile görülebilecek, öngörülen tıbbi ürün etkileşimleridir. Tablo bütün ilaç etkileşimlerini içermemektedir.

Tablo 2: Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşimler ve Doz Önerileri

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
ASİT AZALTICI AJANLAR		
H₂-reseptör antagonistleri		
Famotidin (20 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)/ grazoprevir (100 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,05 (0,92, 1,18) C _{maks} 1,11 (0,98, 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Grazoprevir EAA 1,10 (0,95, 1,28) C _{maks} 0,89 (0,71, 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97, 1,30)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Proton pompa inhibitörleri		
Pantoprazol (40 mg günde bir kez)/ elbasvir (50 mg tekli doz)/ grazoprevir (100 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,05 (0,93, 1,18) C _{maks} 1,02 (0,92, 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Grazoprevir EAA 1,12 (0,96, 1,30) C _{maks} 1,10 (0,89, 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02, 1,34)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
Antasitler		
Alüminyum veya magnezyum hidroksit; kalsiyum karbonat	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin (0,25 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	↔ Digoksin EAA 1,11 (1,02, 1,22) C _{maks} 1,47 (1,25, 1,73) (P-gp inhibisyonu)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Dabigatran eteksilat	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Dabigatran (P-gp inhibisyonu)	Elbasvir ile birlikte uygulandığında dabigatran konsantrasyonları yükselebilir ve kanama riskinde artış olasılığı olabilir. Klinik ve laboratuvar takibi tavsiye edilir.
K vitamini antagonistleri	Etkileşim çalışılmamıştır.	Tüm K vitamini antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, ZEPATIER ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Fenitoin	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A veya P-gp induksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
ANTİFUNGALLER		
Ketokonazol (400 mg günde bir kez, ağız yoluyla (PO))/ elbasvir (50 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,80 (1,41, 2,29) C _{maks} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Eş zamanlı uygulama önerilmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
(400 mg günde bir kez, ağız yoluyla (PO))/ grazoprevir (100 mg tekli doz)	↑ Grazoprevir EAA 3,02 (2,42, 3,76) C _{maks} 1,13 (0,77, 1,67) (CYP3A inhibisyonu)	
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin		
(600 mg IV tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,22 (1,06, 1,40) C _{maks} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
(600 mg IV tekli doz)/ grazoprevir (200 mg tekli doz)	↑ Grazoprevir EAA 10,21 (8,68, 12, 00) C _{maks} 10,94 (8,92, 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40, 2,24) (OATP1B inhibisyonu)	
(600 mg PO tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,17 (0,98, 1,39) C _{maks} 1,29 (1,06, 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03, 1,43)	
(600 mg PO tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Grazoprevir EAA 8,35 (7,38, 9,45) C _{maks} 6,52 (5,16, 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53) (OATP1B inhibisyonu)	
(600 mg PO günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↔ Grazoprevir EAA 0,93 (0,75, 1,17) C _{maks} 1,16 (0,82, 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07, 0,13) (OATP1B inhibisyonu ve CYP3A indüksiyonu)	
ASTIM AJANLARI		
Montelukast (10 mg tekli doz)/ grazoprevir (200 mg tekli doz)	↔ Montelukast EAA 1,11 (1,01, 1,20) C _{maks} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
ENDOTELİN ANTAGONİSTİ		
Bosentan	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A veya P-gp indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
HCV ANTİVİRAL AJANLARI		
Sofosbuvir (400 mg tekli doz sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↔ Sofosbuvir EAA 2,43 (2,12, 2,79) C _{maks} 2,27 (1,72, 2,99) ↔ GS-331007 EAA 1,13 (1,05, 1,21) C _{maks} 0,87 (0,78, 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43, 1,63)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
BİTKİSEL TAKVİYELER		
St. John's Wort (Sarı kantaron; <i>Hypericum perforatum</i>)	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A veya P-gp indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
HBV VE HIV ANTİVİRAL AJANLARI: NÜKLEOZİD/NÜKLEOTİD REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Tenofovir disoproksil fumarat		
(300 mg günde bir kez)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	↔ Elbasvir EAA 0,93 (0,82, 1,05) C _{maks} 0,88 (0,77, 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Tenofovir EAA 1,34 (1,23, 1,47) C _{maks} 1,47 (1,32, 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18, 1,41)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
(300 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↔ Grazoprevir EAA 0,86 (0,55,1,12) C _{maks} 0,78 (0,51, 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Tenofovir EAA 1,18 (1,09, 1,28) C _{maks} 1,14 (1,04, 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10, 1,39)	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
(300 mg günde bir kez)/elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (100 mg günde bir kez)	↔ Tenofovir EAA 1,27 (1,20, 1,35) C _{maks} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
Emtrisitabin (200 mg, günde bir kez)	Etkileşim elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (sabit doz kombinasyonu) ile çalışılmıştır. ↔ Emtrisitabin EAA 1,07 (1,03, 1,10) C _{maks} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg günde bir kez)/ ritonavir (100 mg günde bir kez/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	↑ Elbasvir EAA 4,76 (4,07, 5,56) C _{maks} 4,15 (3,46, 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51, 7,54) (CYP3A inhibisyonunu içeren kombine mekanizmalar) ↔ Atazanavir EAA 1,07 (0,98, 1,17) C _{maks} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
(300 mg günde bir kez)/ ritonavir (100 mg günde bir kez/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Grazoprevir EAA 10,58 (7,78, 14,39) C _{maks} 6,24 (4,42, 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96, 17,02) (OATP1B ve CYP3A inhibisyonunun kombinasyonu) ↔ Atazanavir EAA 1,43 (1,30, 1,57) C _{maks} 1,12 (1,01, 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13, 2,34)	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Darunavir/ritonavir		Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
(600 mg günde iki kez)/ ritonavir (100 mg günde iki kez/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,66 (1,35, 2,05) C_{maks} 1,67 (1,36, 2,05) C₂₄ 1,82 (1,39, 2,39)</p> <p>↔ Darunavir EAA 0,95 (0,86, 1,06) C_{maks} 0,95 (0,85, 1,05) C₁₂ 0,94 (0,85, 1,05)</p>	
(600 mg günde iki kez)/ ritonavir (100 mg günde iki kez/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↑ Grazoprevir EAA 7,50 (5,92, 9,51) C_{maks} 5,27 (4,04, 6,86) C₂₄ 8,05 (6,33, 10,24)</p> <p>(OATP1B ve CYP3A inhibisyonunun kombinasyonu)</p> <p>↔ Darunavir EAA 1,11 (0,99, 1,24) C_{maks} 1,10 (0,96, 1,25) C₁₂ 1,00 (0,85, 1,18)</p>	
Lopinavir/ritonavir		Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
(400 mg günde iki kez)/ ritonavir (100 mg günde iki kez/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	<p>↑ Elbasvir EAA 3,71 (3,05, 4,53) C_{maks} 2,87 (2,29, 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72, 5,64)</p> <p>(CYP3A inhibisyonunu içeren kombine mekanizmalar)</p> <p>↔ Lopinavir EAA 1,02 (0,93, 1,13) C_{maks} 1,02 (0,92, 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97, 1,18)</p>	
(400 mg günde iki kez)/ ritonavir (100 mg günde iki kez/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↑ Grazoprevir EAA 12,86 (10,25, 16,13) C_{maks} 7,31 (5,65, 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99, 36,25)</p> <p>(OATP1B ve CYP3A inhibisyonunun kombinasyonu)</p> <p>↔ Lopinavir EAA 1,03 (0,96, 1,16) C_{maks} 0,97 (0,88, 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81, 1,15)</p>	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Sakinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Grazoprevir (CYP3A inhibisyonunu içeren kombine mekanizmalar)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: NON-NÜKLEOZİD HIV REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Efavirenz		
(600 mg günde bir kez)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	↓ Elbasvir EAA 0,46 (0,36, 0,59) C _{maks} 0,55 (0,41, 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28, 0,59) (CYP3A veya P-gp indüksiyonu) ↔ Efavirenz EAA 0,82 (0,78, 0,86) C _{maks} 0,74 (0,67, 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87, 0,96)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
(600 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↓ Grazoprevir EAA 0,17 (0,13, 0,24) C _{maks} 0,13 (0,09, 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25, 0,38) (CYP3A veya P-gp indüksiyonu) ↔ Efavirenz EAA 1,00 (0,96, 1,05) C _{maks} 1,03 (0,99, 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88, 0,98)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Etravirin	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Grazoprevir ↓ Elbasvir (CYP3A veya P-gp indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Rilpivirin (25 mg günde bir kez)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,07 (1,00, 1,15) C_{maks} 1,07 (0,99, 1,16) C₂₄ 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 0,98 (0,89, 1,07) C_{maks} 0,97 (0,83, 1,14) C₂₄ 1,00 (0,93, 1,07)</p> <p>↔ Rilpivirin EAA 1,13 (1,07, 1,20) C_{maks} 1,07 (0,97, 1,17) C₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: İNTEGRAZ ZİNCİR TRANSFER İNHİBİTÖRLERİ		
Dolutegravir (50 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 0,98 (0,93, 1,04) C_{maks} 0,97 (0,89, 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93, 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 0,81 (0,67, 0,97) C_{maks} 0,64 (0,44, 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79, 0,93)</p> <p>↔ Dolutegravir EAA 1,16 (1,00, 1,34) C_{maks} 1,22 (1,05, 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95, 1,36)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
Raltegravir		
(400 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)	<p>↔ Elbasvir EAA 0,81 (0,57, 1,17) C_{maks} 0,89 (0,61, 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55, 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir EAA 1,02 (0,81, 1,27) C_{maks} 1,09 (0,83, 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80, 1,22)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
(400 mg günde iki kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Grazoprevir EAA 0,89 (0,72, 1,09) C_{maks} 0,85 (0,62, 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82, 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir EAA 1,43 (0,89, 2,30) C_{maks} 1,46 (0,78, 2,73) C₁₂ 1,47 (1,09, 2,00)</p>	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: DİĞER		
Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (sabit doz kombinasyonu)		
Elvitegravir (150 mg günde bir kez)/kobisistat (150 mg günde bir kez)/emtrisitabin (200 mg günde bir kez)/tenofovir disoproksil fumarat (300 mg günde bir kez)/elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (100 mg günde bir kez)	<p>↑ Elbasvir EAA 2,18 (2,02, 2,35) C_{maks} 1,91 (1,77, 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19, 2,60)</p> <p>(CYP3A ve OATP1B inhibisyonu)</p> <p>↑ Grazoprevir EAA 5,36 (4,48, 6,43) C_{maks} 4,59 (3,70, 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48, 3,11)</p> <p>CYP3A ve OATP1B inhibisyonu)</p> <p>↔ Elvitegravir EAA 1,10 (1,00, 1,21) C_{maks} 1,02 (0,93, 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11, 1,55)</p> <p>↔ Kobisistat EAA 1,49 (1,42, 1,57) C_{maks} 1,39 (1,29, 1,50)</p> <p>↔ Emtrisitabin EAA 1,07 (1,03, 1,10) C_{maks} 0,96 (0,90, 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)</p> <p>↔ Tenofovir EAA 1,18 (1,13, 1,24) C_{maks} 1,25 (1,14, 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15, 1,26)</p>	ZEPATIER ile birlikte uygulama kontrendikedir.
HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin		

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
(20 mg tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Atorvastatin EAA 3,00 (2,42, 3,72) C _{maks} 5,66 (3,39, 9,45) (esas olarak intestinal BCRP inhibisyonundan kaynaklanır) ↔ Grazoprevir EAA 1,26 (0,97, 1,64) C _{maks} 1,26 (0,83, 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00, 1,23)	ZEPATIER ile birlikte uygulandığında atorvastatin dozu günde 20 mg'ı geçmemelidir.
(10 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Atorvastatin EAA 1,94 (1,63, 2,33) C _{maks} 4,34 (3,10, 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17, 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Rosuvastatin EAA 1,59 (1,33, 1,89) C _{maks} 4,25 (3,25, 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70, 0,91) (intestinal BCRP'nin inhibisyonu) ↔ Grazoprevir EAA 1,16 (0,94, 1,44) C _{maks} 1,13 (0,77, 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84, 1,03)	ZEPATIER ile birlikte uygulandığında rosuvastatin dozu günde 10 mg'ı geçmemelidir.
(10 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↑ Rosuvastatin EAA 2,26 (1,89, 2,69) C _{maks} 5,49 (4,29, 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84, 1,13) (intestinal BCRP'nin inhibisyonu) ↔ Elbasvir EAA 1,09 (0,98, 1,21) C _{maks} 1,11 (0,99, 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86, 1,08) ↔ Grazoprevir EAA 1,01 (0,79, 1,28) C _{maks} 0,97 (0,63, 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87, 1,04)	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Fluvastatin (esas olarak intestinal BCRP inhibisyonundan kaynaklanır) ↑ Lovastatin (CYP3A inhibisyonu) ↑ Simvastatin (esas olarak intestinal BCRP ve CYP3A inhibisyonundan kaynaklanır)	ZEPATIER ile birlikte uygulandığında fluvastatin, lovastatin veya simvastatin dozu günde 20 mg'ı geçmemelidir.
Pitavastatin (1 mg tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↔ Pitavastatin EAA 1,11 (0,91, 1,34) C _{maks} 1,27 (1,07, 1,52) ↔ Grazoprevir EAA 0,81 (0,70, 0,95) C _{maks} 0,72 (0,57, 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
Pravastatin (40 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/grazoprevir (200 günde bir kez)	↔ Pravastatin EAA 1,33 (1,09, 1,64) C _{maks} 1,28 (1,05, 1,55) ↔ Elbasvir EAA 0,98 (0,93, 1,02) C _{maks} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92, 1,02) ↔ Grazoprevir EAA 1,24 (1,00, 1,53) C _{maks} 1,42 (1,00, 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
İMMÜN SUPRESANLAR		
Siklosporin (400 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,98 (1,84, 2,13) C_{maks} 1,95 (1,84, 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98, 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir EAA 15,21 (12,83, 18,04) C_{maks} 17,00 (12,94, 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82, 4,09)</p> <p>(kısmen OATP1B ve CYP3A inhibisyonuna bağlıdır)</p> <p>↔ Siklosporin EAA 0,96 (0,90, 1,02) C_{maks} 0,90 (0,85, 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)</p>	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Mikofenolat mofetil (1000 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,07 (1,00, 1,14) C_{maks} 1,07 (0,98, 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97, 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 0,74 (0,60, 0,92) C_{maks} 0,58 (0,42, 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89, 1,06)</p> <p>↔ Mikofenolik asit EAA 0,95 (0,87, 1,03) C_{maks} 0,85 (0,67, 1,07)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
Prednizon (40 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,17 (1,11, 1,24) C_{maks} 1,25 (1,16, 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97, 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 1,09 (0,95, 1,25) C_{maks} 1,34 (1,10, 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87, 1,00)</p> <p>↔ Prednizon EAA 1,08 (1,00, 1,17) C_{maks} 1,05 (1,00, 1,10)</p> <p>↔ Prednizolon EAA 1,08 (1,01, 1,16) C_{maks} 1,04 (0,99, 1,09)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C ₁₂ veya C ₂₄ 'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Takrolimus (2 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Elbasvir EAA 0,97 (0,90, 1,06) C_{maks} 0,99 (0,88, 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 1,12 (0,97, 1,30) C_{maks} 1,07 (0,83, 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87, 1,02)</p> <p>↔ Takrolimus EAA 1,43 (1,24, 1,64) C_{maks} 0,60 (0,52, 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49, 1,94)</p> <p>(CYP3A inhibisyonu)</p>	Eş zamanlı uygulamaya başlandıktan sonra takrolimusun tam kan konsantrasyonlarının, böbrek fonksiyonunda değişikliklerin ve takrolimusla ilişkili istenmeyen olayların sık aralıklarla takip edilmesi önerilir. Takrolimus seviyeleri HCV klerensiyle ilişkili olarak düşebileceğinden yakın takip ve potansiyel doz ayarlaması gerekebilir.
KINAZ İNHİBİTÖRÜ		
Sunitinib	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Sunitinib (muhtemel intestinal BCRP inhibisyonuna bağlı)	ZEPATIER ile sunitinibin eş zamanlı uygulanması sunitinib ilişkili yan etki riskini arttıran sunitinib konsantrasyonlarını artırabilir. Dikkatle kullanın; sunitinibin doz ayarlaması gerekebilir.
OPİOİD SUBSTİTÜSYON TEDAVİSİ		
Buprenorfin/nalokson		
(8 mg/2 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)	<p>↔ Elbasvir EAA 1,22 (0,98, 1,52) C_{maks} 1,13 (0,87, 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99, 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfin EAA 0,98 (0,89, 1,08) C_{maks} 0,94 (0,82, 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88, 1,09)</p> <p>↔ Nalokson EAA 0,88 (0,76, 1,02) C_{maks} 0,85 (0,66, 1,09)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
(8-24 mg/2-6 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ Grazoprevir EAA 0,80 (0,53, 1,22) C_{maks} 0,76 (0,40, 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54, 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfin EAA 0,98 (0,81, 1,19) C_{maks} 0,90 (0,76, 1,07)</p>	

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Metadon		
(20-120 mg günde bir kez)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	<p>↔ R-Metadon EAA 1,03 (0,92, 1,15) C_{maks} 1,07 (0,95, 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96, 1,26)</p> <p>↔ S-Metadon EAA 1,09 (0,94, 1,26) C_{maks} 1,09 (0,95, 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98, 1,47)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
(20-150 mg günde bir kez)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ R-Metadon EAA 1,09 (1,02, 1,17) C_{maks} 1,03 (0,96, 1,11)</p> <p>↔ S-Metadon EAA 1,23 (1, 12, 1,35) C_{maks} 1,15 (1,07, 1,25)</p>	
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Etinil östradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG tekli doz)/ elbasvir (50 mg günde bir kez)	<p>↔ EE EAA 1,01 (0,97, 1,05) C_{maks} 1,10 (1,05, 1,16)</p> <p>↔ LNG EAA 1,14 (1,04, 1,24) C_{maks} 1,02 (0,95, 1,08)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	<p>↔ EE EAA 1,10 (1,05, 1,14) C_{maks} 1,05 (0, 98, 1,12)</p> <p>↔ LNG EAA 1,23 (1,15, 1,32) C_{maks} 0,93 (0,84, 1,03)</p>	
FOSFAT BAĞLAYICILAR		
Kalsiyum asetat (2668 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)/ grazoprevir (100 mg tekli doz)	<p>↔ Elbasvir EAA 0,92 (0,75, 1,14) C_{maks} 0,86 (0,71, 1,04) C₂₄ 0,87 (0,70, 1,09)</p> <p>↔ Grazoprevir EAA 0,79 (0,68, 0,91) C_{maks} 0,57 (0,40, 0,83) C₂₄ 0,77 (0,61, 0,99)</p>	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C₁₂ veya C₂₄'ün ortalama oranı (%90 güven aralığı) (muhtemel etkileşim mekanizması)	ZEPATIER ile birlikte uygulama için tavsiye
Sevelamer karbonat (2400 mg tekli doz)/ elbasvir (50 mg tekli doz)/ grazoprevir (100 mg tekli doz)	↔ Elbasvir EAA 1,13 (0,94, 1,37) C _{maks} 1,07 (0,88, 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Grazoprevir EAA 0,82 (0,68, 0,99) C _{maks} 0,53 (0,37, 0,76) C ₂₄ 0,84 (0, 71, 0,99)	
SEDATİFLER		
Midazolam (2 mg tekli doz)/ grazoprevir (200 mg günde bir kez)	↔ Midazolam EAA 1, 34 (1,29, 1,39) C _{maks} 1,15 (1,01, 1,31)	Hiçbir doz ayarlaması gerekmez.
STİMÜLANLAR		
Modafinil	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A veya P-gp indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ZEPATIER ribavirin ile birlikte uygulanırsa, ribavirinin kontrasepsiyon, gebelik testi, gebelik, emzirme ve fertilité hakkındaki bilgileri bu kombine rejim için de geçerlidir (daha fazla bilgi için birlikte uygulanan tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda/Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ZEPATIER ribavirin ile birlikte kullanıldığında, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedavi sona erdikten sonra belirli bir süre etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmak zorundadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ZEPATIER ile yürütülen yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar mevcut değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi bakımından zararlı etkileri göstermemektedir. Hayvanlardaki üreme çalışmaları insanlardaki yanıtı her zaman öngörmediğinden,

ZEPATIER yalnızca potansiyel fayda fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZEPATIER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Elbasvir veya grazoprevirin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik verileri elbasvir ve grazoprevirin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin kadın açısından faydası dikkate alınarak ZEPATIER tedavisine son verilmesi/ ZEPATIER tedavisinden kaçınılması veya emzirmeye son verilmesi arasında bir seçim yapılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda elbasvir ve grazoprevirin fertiliteye etkisine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları insanlarda önerilen klinik dozdaki maruz kalımlardan daha yüksek elbasvir veya grazoprevir maruz kalımlarında elbasvir veya grazoprevirin fertilite üzerindeki zararlı etkilerini göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZEPATIER'in (tek başına veya ribavirin ile kombine olarak) araç ve makine kullanma becerisini etkilemesi muhtemel değildir. Hastalara ZEPATIER tedavisi sırasında yorgunluk bildirildiği konusunda bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ZEPATIER'in güvenliliği kompanse karaciğer hastalığı (sirozlu veya sirozsuz) ve kronik hepatit C enfeksiyonu olan yaklaşık 2000 hastada yürütülen 3 plasebo-kontrollü çalışma ve 7 kontrolsüz Faz 2 ve 3 klinik çalışmaya dayanarak değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (%10'dan fazla) yorgunluk ve baş ağrısıdır. Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın ZEPATIER ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azı ciddi advers reaksiyonlar (abdominal ağrı, geçici iskemik atak ve anemi) yaşamıştır. Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın ZEPATIER ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azı advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakmıştır. Kompanse sirozlu hastalarda ciddi advers reaksiyonların sıklığı ve advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma sıklığı sirozsuz hastalardaki sıklıklar ile benzerdir.

Elbasvir/grazoprevir ribavirin ile birlikte çalışıldığında, elbasvir/grazoprevir +ribavirin kombinasyon tedavisine karşı en sık görülen istenmeyen reaksiyonların ribavirinin bilinen güvenlilik profiliyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

12 hafta süreyle ribavirin olmaksızın ZEPATIER alan hastalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Advers reaksiyonlar aşağıda vücut sistemi organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor).

Tablo 3: ZEPATIER ile tespit edilen advers ilaç reaksiyonları*

Sıklık	Advers reaksiyonlar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları:	
Yaygın	İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar:	
Yaygın	Uykusuzluk, anksiyete, depresyon
Sinir sistemi hastalıkları:	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Yaygın	Baş dönmesi
Gastrointestinal hastalıklar:	
Yaygın	Bulanti, diyare, konstipasyon, üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları:	
Yaygın	Kaşıntı, saç dökülmesi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:	
Yaygın	Eklem ağrısı, kas ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	
Çok yaygın	Yorgunluk
Yaygın	Asteni, iritabilite

* ZEPATIER ile 12 hafta süreyle ribavirin olmaksızın tedavi edilen hastaların birleştirilmiş verilerine dayanır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Laboratuvar anormallikleri

Seçilmiş laboratuvar parametrelerinde değişiklikler Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4. Tedaviyle ortaya çıkan seçilmiş laboratuvar anormallikleri

Laboratuvar Parametreleri	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (IU/L)	
5,1-10,0 × ÜNS [†] (Derece 3)	6 (% 0,7)
>10,0 × ÜNS (Derece 4)	6 (% 0,7)
Total Bilirubin (mg/dL)	
2,6-5,0 × ÜNS (Derece 3)	3 (% 0,4)
>5,0 × ÜNS (Derece 4)	0

* ZEPATIER ile 12 hafta süreyle ribavirin olmaksızın tedavi edilen hastaların birleştirilmiş verilerine dayanır.

[†]ÜNS: Testi yapan laboratuvarın üst normal sınırı

Serum Geç ALT yükselmeleri

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın ZEPATIER ile yürütülen klinik çalışmalarda, tedavi süresinden bağımsız olarak, hastaların <%1’i (13/1690) genellikle tedavinin 8. haftasında veya daha sonra (ortalama başlangıç zamanı: 10 hafta, aralık: 6-12 hafta) ALT’de normal düzeylere kıyasla üst normal sınırın (ÜNS) 5 katından daha fazla yükselmeler yaşamıştır. Bu geç ALT yükselmeleri tipik olarak semptom oluşturmamıştır. Geç ALT yükselmelerinin çoğu ZEPATIER ile tedaviye devam edilirken veya tedavi tamamlandıktan sonra ortadan kalkmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Geç ALT yükselmelerinin sıklığı grazoprevir

plazma konsantrasyonu daha yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2). Geç ALT yükselmelerinin insidansı tedavi süresinden etkilenmemiştir. Siroz geç ALT yükselmeleri için bir risk faktörü değildir. Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın ZEPATIER ile tedavi edilen hastaların %1'den daha azı tedavi sırasında ÜNS'den >2,5 -5 kat daha fazla ALT yükselmeleri yaşamıştır; bu ALT yükselmeleri nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir veri yoktur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda ZEPATIER'in doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Elbasvirin en yüksek dozu 10 gün boyunca günde bir kez 200 mg ve tekli 800 mg dozu olmuştur. Grazoprevirin en yüksek dozu 10 gün boyunca günde bir kez 1000 mg ve tekli 1600 mg dozu olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bu çalışmalarda advers reaksiyonların sıklığı ve şiddeti plasebo gruplarında bildirilenler ile benzerdi.

Doz aşımı durumunda hastanın advers reaksiyonlara ait belirti ve bulgular yönünden izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin verilmesi tavsiye edilir.

Hemodiyaliz elbasvir veya grazopreviri uzaklaştırmaz. Elbasvir ve grazoprevirin periton diyaliziyle atılması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller;
Direkt etkili antiviraller, HCV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller
ATC kodu: J05AP54

Etki mekanizması

ZEPATIER HCV'yi virüsün yaşam döngüsünün birden çok basamağında hedeflemek amacıyla ayrı etki mekanizmalarına sahip ve direnç profilleri örtüşmeyen iki direkt etkili antiviral ajanı kombine etmektedir.

Elbasvir viral RNA replikasyonu ve viryonun bütüncül bir yapı oluşturması için zorunlu olan HCV NS5A'nın bir inhibitörüdür.

Grazoprevir HCV tarafından kodlanan poliprotein proteolitik biçimde kesilerek NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B proteinlerinin olgun formlarına dönüştürülmesi için gereken ve viral replikasyon için zorunlu olan HCV NS3/4A proteazın bir inhibitörüdür. Bir biyokimya analizinde, grazoprevir HCV genotip 1a, 1b, 3 ve 4a'nın rekombinant NS3/4A proteaz enzimlerinin proteolitik aktivitesini 4 - 690 pM arasında değişen IC50 değerleriyle inhibe etmiştir.

Antiviral aktivite

Referans dizilerde ve klinik izolatlarda NS5A veya NS3 dizilerini kodlayan tam uzunluktaki veya kimerik replikonlara karşı elbasvir ve grazoprevirin EC₅₀ değerleri Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: GT1a, GT1b ve GT4 referans dizilerinde ve klinik izolatlardaki replikon hücrelerinde elbasvir ve grazoprevirin aktiviteleri

	Elbasvir	Grazoprevir
Referans	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinik İzolatlar	Medyan EC₅₀ (aralık) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Test edilen izolatların sayısı: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Direnç

Hücre Kültüründe

Elbasvir ve grazoprevire karşı azalmış duyarlılığa sahip HCV replikonları genotip 1a, 1b ve 4 için hücre kültüründe seçilmiştir.

Elbasvir için; HCV genotip 1a replikonlarında, tekli NS5A substitüsyonları Q30D/E/H/R, L31M/V ve Y93C/H/N elbasvirin antiviral aktivitesini 6-2000 kat azaltmıştır. Genotip 1b replikonlarında, tekli NS5A substitüsyonları L31F ve Y93H elbasvirin antiviral aktivitesini 17 kat azaltmıştır. Genotip 4 replikonlarında, tekli NS5A substitüsyonları L30S, M31V ve Y93H elbasvirin antiviral aktivitesini 3-23 kat azaltmıştır. Genel olarak, HCV genotip 1a, 1b veya 4 replikonlarında, elbasvire dirençle ilişkili substitüsyonların kombinasyonu elbasvirin antiviral aktivitesini daha da azaltmıştır.

Grazoprevir için; HCV genotip 1a -replikonlarında, tekli NS3 substitüsyonları D168A/E/G/S/V grazoprevirin antiviral aktivitesini 2- 81 kat azaltmıştır. Genotip 1b replikonlarında, tekli NS3 substitüsyonları F43S, A156S/T/V ve D168A/G/V grazoprevirin antiviral aktivitesini 3-375 kat azaltmıştır. Genotip 4 replikonlarda, tekli NS3 substitüsyonları D168A/V grazoprevirin antiviral aktivitesini 110- 320 kat azaltmıştır. Genel olarak, HCV genotip 1a, 1b veya 4 replikonlarında, grazoprevire dirençle ilişkili substitüsyonların kombinasyonu grazoprevirin antiviral aktivitesini daha da azaltmıştır.

Klinik Çalışmalarda

Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın elbasvir/grazoprevir veya elbasvir + grazoprevir içeren rejimlerle tedavi edilen hastaların birleştirilmiş bir analizinde, virolojik başarısızlık yaşayan ve dizi verileri mevcut olan 50 hastada direnç analizleri yapılmıştır (tedavi döneminde virolojik başarısızlık yaşayan 6 hasta ve tedaviden sonra relaps yaşayan 44 hasta).

Bu hastaların virüs popülasyonlarında gözlenen tedaviyle ortaya çıkan substitüsyonlar Tablo 6'da genotiplere göre gösterilmektedir. Tedaviyle ortaya çıkan substitüsyonlar 37 genotip 1a

hastasından 23'ünde (%62), 8 genotip 1b hastasından 1'inde (%13) ve 5 genotip 4 hastasından 2'sinde (%40) her iki HCV ilaç hedefinde tespit edilmiştir.

Tablo 6: Faz 2 ve Faz 3 Klinik çalışmalarda ribavirin ile birlikte ve ribavirin olmaksızın ZEPATIER'in kullanıldığı rejimlerin birleştirilmiş analizinde tedaviyle ortaya çıkan aminoasit substitüsyonları

Hedef	Ortaya çıkan aminoasit substitüsyonları	Genotip 1a N = 37 % (n)	Genotip 1b N = 8 % (n)	Genotip 4 N = 5 % (n)
NS5A	Aşağıdaki NS5A substitüsyonlarından herhangi biri: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	%81 (30)	%88 (7)	%100 (5)
	M/L28A/G/T/S	%19 (7)	%13 (1)	%60 (3)
	Q30H/K/Y	%14 (5)	--	--
	Q30R	%46 (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	%11 (4)	%25 (2)	%40 (2)
	H/P58D‡	%5 (3)	--	%20 (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Aşağıdaki NS3 substitüsyonlarından herhangi biri: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	%78 (29)	%25 (2)	%40 (2)
	V36L/M	%11 (4)	--	--
	Y56F/H	%14 (5)	%13 (1)	--
	V107I	%3 (1)	%13 (1)	--
	R155I/K	%5 (2)	--	--
	A156T	%27 (10)	%13 (1)	%20 (1)
	A156G/V/M	%8 (3)	--	%60 (3)
	V158A	%5 (2)	--	--
	D168A	%35 (13)	--	%20 (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	%14 (5)	--	%20 (1)
	V170I	--	--	%20 (1)

*28. aminoasitte NS5A için referans diziler M (genotip 1a) ve L'dir (genotip 1b ve genotip 4a ve 4d).

†31. aminoasitte NS5A için referans diziler L (genotip 1a ve genotip 1b) ve M'dir (genotip 4a ve 4d).

‡58. aminoasitte NS5A için referans diziler H (genotip 1a) ve P'dir (genotip 1b ve genotip 4a ve 4d).

Çapraz direnç

In vitro koşullarda, elbasvir diğer NS5A inhibitörlerine karşı dirence yol açan genotip 1a NS5A substitüsyonları (M28V ve Q30L), genotip 1b substitüsyonları (L28M/V, R30Q, L31V, Y93C) ve genotip 4 substitüsyonuna (M31V) karşı aktiftir. Genel olarak, NS5A inhibitörlerine karşı dirence yol açan diğer NS5A substitüsyonları elbasvire karşı dirence de neden olabilir. Elbasvire karşı direnç kazandıran NS5A substitüsyonları diğer NS5A inhibitörlerinin antiviral aktivitesini azaltabilir.

In vitro koşullarda, grazoprevir diğer NS3/4A proteaz inhibitörlerine karşı dirence yol açan aşağıdaki genotip 1a NS3 substitüsyonlarına karşı aktiftir: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S ve I170T/V. *In vitro* koşullarda, grazoprevir diğer NS3/4A proteaz inhibitörlerine karşı dirence yol açan aşağıdaki genotip 1b NS3 substitüsyonlarına karşı aktiftir: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S ve V170A/I/T. A156 ve D168 bölgelerindeki bazı NS3 substitüsyonları, grazoprevire ve aynı zamanda diğer NS3/4A proteaz inhibitörlerine karşı azalmış antiviral aktiviteye yol açmaktadır.

NS5B inhibitörlerine karşı dirençle ilişkili substitüsyonlar elbasvirin veya grazoprevirin aktivitesini etkilemez.

Dirençle ilişkili substitüsyonların kalıcılığı

NS5A ve NS3'de sırasıyla elbasvir ve grazoprevir tedavisi sırasında ortaya çıkan aminoasit substitüsyonlarının kalıcılığı, ilaç hedefinde virüsün tedaviyle ortaya çıkan dirençle ilişkili substitüsyona sahip olduğu ve tedaviden sonra en az 24 haftalık verileri mevcut olan genotip 1 ile enfekte hastalarda Faz 2 ve 3 çalışmalarda popülasyon (veya Sanger) dizi analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tedaviyle ortaya çıkan NS5A direnciyle ilişkili substitüsyonları içeren virüs popülasyonları genellikle NS3 direnciyle ilişkili substitüsyonlara kıyasla daha uzun süre kalıcı olmuştur. Genotip 1a ile enfekte hastalarda, NS5A direnciyle ilişkili substitüsyonlar takip döneminin 12. haftasında hastaların %95'inde (35/37) ve 24 haftalık takip verilerine sahip hastaların %100'ünde (9/9) saptanabilir düzeylerde devam etmiştir. Genotip 1b ile enfekte hastalarda, NS5A direnciyle ilişkili substitüsyonlar takip döneminin 12. haftasında hastaların %100'ünde (7/7) ve 24 haftalık takip verilerine sahip hastaların %100'ünde (3/3) saptanabilir düzeylerde devam etmiştir.

Genotip 1a ile enfekte hastalarda, NS3 direnciyle ilişkili substitüsyonlar takip döneminin 24. haftasında hastaların %31'inde (4/13) saptanabilir düzeylerde devam etmiştir. Genotip 1b ile enfekte hastalarda, NS3 direnciyle ilişkili substitüsyonlar takip döneminin 24. haftasında hastaların %50'sinde (1/2) saptanabilir düzeylerde devam etmiştir.

Tedaviyle ortaya çıkan NS5A ve NS3 direnciyle ilişkili substitüsyonları olan genotip 4 ile enfekte hastaların sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu genotipte tedaviyle ortaya çıkan substitüsyonların kalıcılık trendleri belirlenememiştir.

ZEPATIER direnciyle ilişkili substitüsyonları içeren virüsün ortaya çıkmasının veya kalıcı olmasının uzun vadedeki klinik etkisi bilinmemektedir.

Başlangıçtaki HCV Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtı Üzerindeki Etkisi

KVY12'ye ulaşan veya virolojik başarısızlık kriterlerini karşılayan hastaların birleştirilmiş analizlerinde *in vitro* koşullarda sırasıyla elbasvir ve grazoprevirin antiviral aktivitesinde 5

kattan daha fazla azalmaya yol açan NS5A polimorfizmleri (M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ve Y93C/H/N dahil) ve NS3 polimorfizmlerinin (36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ve 175. pozisyonlarda substitüsyonlar) prevalansı ve etkisi değerlendirilmiştir.

Spesifik hasta popülasyonlarında NS5A veya NS3 polimorfizmlerinin varlığında veya yokluğunda tedavi rejimine göre gözlemlenen tedavi yanıtı farkları Tablo 7’de özetlenmektedir.

Tablo 7: Başlangıçta NS5A veya NS3 polimorfizmleri olan GT1a, GT1b veya tedavi deneyimi olan GT4 enfeksiyonlu hastalarda KVV

	Tedavi Rejimine göre KVV12			
	ZEPATIER, 12 Hafta		ZEPATIER + RBV, 16 Hafta	
Hasta Popülasyonu	Başlangıçta NS5A polimorfizmleri olmayan hastalar,* % (n/N)	Başlangıçta NS5A polimorfizmleri olan hastalar,* % (n/N)	Başlangıçta NS5A polimorfizmleri olmayan hastalar,* % (n/N)	Başlangıçta NS5A polimorfizmleri olan hastalar,* % (n/N)
GT1a [†]	%97 (464/476)	%53 (16/30)	%100 (51/51)	%100 (4/4)
GT1b [‡]	%99 (259/260)	%92 (36/39)		
	Başlangıçta NS3 polimorfizmleri olmayan hastalar, [¶] % (n/N)	Başlangıçta NS3 polimorfizmleri olan hastalar, [¶] %(n/N)		
GT4 (tedavi deneyimli) [#]	%86 (25/29)	%100 (7/7)		

*NS5A polimorfizmleri (elbasvire karşı potense >5 kat kayba yol açan) M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ve Y93C/H/N’yi içermiştir.
[†]Birleştirilmiş analizlerde başlangıçta NS5A polimorfizmleri olan GT1a ile enfekte hastaların toplam prevalansı %7’ydi (55/825).
[‡] Birleştirilmiş analizlerde başlangıçta NS5A polimorfizmleri olan GT1b ile enfekte hastaların toplam prevalansı %14’dü (74/540).
[¶]Değerlendirilen NS3 polimorfizmleri 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ve 175.pozisyonlardaki herhangi aminoasit substitüsyonlarıydı.
[#] Birleştirilmiş analizlerde başlangıçta NS3 polimorfizmleri olan GT4 ile enfekte hastaların toplam prevalansı %19’du (7/36).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Elbasvir/grazoprevir (sabit doz kombinasyonu şeklinde birlikte uygulanır: EBR/GZR) veya elbasvir + grazoprevirin (tekli ajanlar şeklinde birlikte uygulanır; EBR + GZR) güvenliliği ve etkililiği yaklaşık 2000 hastada yürütülen 8 klinik çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 8).

Tablo 8: ZEPATIER ile Yürütülen Çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Çalışmanın Kolları ve Süresi (Tedavi Edilen Hastaların Sayısı)	İlave Çalışma Detayları
C-EDGE TN (çift-kör)	Sirozlu veya sirozsuz GT 1, 4, 6 TN hastalar	<ul style="list-style-type: none">12 hafta süreyle EBR/GZR* (N=316)12 hafta süreyle Plasebo (N=105)	Hastaların 12 hafta süreyle 3:1 oranında aşağıdakilere randomize edildiği plasebo-kontrollü çalışma: 12 hafta süreyle EBR/GZR (hemen tedavi uygulanan grup [ITG]) veya 12 hafta süreyle plasebo ve ardından 12 hafta süreyle EBR/GZR ile açık etiketli tedavi (ertelenen tedavi grubu (DTG))
C-EDGE KOENFEKSİYON (açık etiketli)	Sirozlu veya sirozsuz GT 1, 4, 6 HCV/HIV-1 koenfeksiyonlu TN hastalar	<ul style="list-style-type: none">12 hafta süreyle EBR/GZR (N=218)	
C-SURFER (çift-kör)	Sirozlu veya sirozsuz, kronik böbrek hastalığı olan GT 1 TN ya da TE hastalar	<ul style="list-style-type: none">12 hafta süreyle EBR* + GZR* (N=122)12 hafta süreyle Plasebo (N=113)	Hemodiyalize giren hastalar dahil, Evre 4 (eGFR 15-29 mL/dak/1,73 m ²) veya Evre 5 (eGFR < 15 mL/min/1,73 m ²) KBH (kronik böbrek hastalığı) olan hastalarda yürütülen plasebo-kontrollü çalışma. Hastalar aşağıdaki tedavi gruplarından birine 1:1 oranında randomize edilmiştir: 12 hafta süreyle EBR + GZR (ITG) veya 12 hafta süreyle plasebo ve ardından 12 hafta süreyle EBR + GZR ile açık etiketli tedavi (DTG). Ayrıca, 11 hasta 12 hafta süreyle açık etiketli EBR + GZR almıştır (yoğun FK (farmakokinetik) kolu).
C-WORTHY (açık etiketli)	Sirozlu veya sirozsuz GT 1, 3 TN hastalar Hiç yanıt vermemiş sirozlu veya sirozsuz TE hastalar HCV/HIV-1 koenfeksiyonlu sirozsuz TN hastalar	<ul style="list-style-type: none">8, 12 veya 18 hafta süreyle EBR* + GZR* (sırasıyla N=31, 136 ve 63)8, 12 veya 18 hafta süreyle EBR* + GZR* + RBV[†] (sırasıyla N=60, 152 ve 65)	Çok-kollu, çok aşamalı çalışma. Sirozu olmayan GT 1b enfeksiyonlu hastalar 8 hafta boyunca RBV ile birlikte ya da RBV olmaksızın EBR + GZR almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. GT 3 enfeksiyonlu, sirozsuz TN hastalar 12 veya 18 hafta boyunca RBV ile birlikte EBR + GZR almak üzere randomize edilmiştir. Sirozlu veya sirozsuz (HCV/HIV-1 koenfeksiyonu olan veya olmayan) veya peg-İFN + RBV'ye hiç cevap vermeyen TN hastalar 8, 12 veya 18 hafta boyunca RBV ile birlikte veya RBV olmaksızın EBR + GZR almak üzere randomize edilmiştir.

Çalışma	Popülasyon	Çalışmanın Kolları ve Süresi (Tedavi Edilen Hastaların Sayısı)	İlave Çalışma Detayları
C-SCAPE (açık etiketli)	Sirozsuz GT 4, 6 TN hastalar	<ul style="list-style-type: none"> 12 hafta süreyle EBR* + GZR* (N=14) 12 hafta süreyle EBR* + GZR* + RBV† (N=14) 	Hastalar çalışma kollarına 1:1 oranında randomize edilmiştir.
C-EDGE TE (açık etiketli)	GT 1, 4, 6 TE sirozlu veya sirozsuz ve HCV/HIV-1 koenfeksiyonu olan veya olmayan	<ul style="list-style-type: none"> 12 veya 16 hafta süreyle EBR/GZR (sırasıyla N=105 ve 105) 12 veya 16 hafta süreyle EBR/GZR + RBV† (sırasıyla N=104 ve 106) 	Hastalar çalışma kollarına 1:1:1:1 oranında randomize edilmiştir.
C-SALVAGE (açık etiketli)	HCV proteaz inhibitör rejimiyle tedavi edilmiş‡ GT 1 sirozlu veya sirozsuz TE hastalar	<ul style="list-style-type: none"> 12 hafta süreyle EBR* + GZR* + RBV† (N=79) 	Daha önce boseprevir, simeprevir veya telaprevir ile kombine peg-İFN + RBV tedavisi başarısız olan hastalar 12 hafta boyunca RBV ile birlikte EBR + GZR almıştır.
C-EDGE COSTAR (çift-kör)	Sirozlu veya sirozsuz GT 1, 4, 6 TN hastalar Opiat agonist tedavisi	<ul style="list-style-type: none"> 12 hafta süreyle EBR/GZR (N=201) 12 hafta süreyle plasebo (N=100) 	Hastaların 12 hafta süreyle EBR/GZR (ITG) veya 12 hafta süreyle plaseboya 2:1 oranında randomize edildiği ve ardından 12 hafta süreyle açık etiketli ZEPATIER tedavisi (DTG) aldığı plasebo-kontrollü çalışma. Hastalar idrarda uyuşturucu testinin pozitif olmasına dayanarak çalışmadan dışlanmamış veya çıkarılmamıştır.

GT = Genotip

TN = Tedavi deneyimi olmayan

TE = Tedavi deneyimli (daha önce ribavirin (RBV) ile birlikte veya ribavirin olmaksızın interferon [İFN] veya peginterferon alfa [peg-İFN] tedavisi başarısız olmuş ya da önceki tedaviye toleranssız)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR= sabit doz kombinasyonu şeklinde birlikte uygulanır; EBR + GZR = tekli ajanlar olarak birlikte uygulanır.

†RBV vücut ağırlığına dayalı olarak toplam 800 mg-1400 mg günlük dozla uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.2)

‡ Daha önce peg-İFN + RBV ile kombine boeseprevir, telaprevir veya simeprevir tedavisi başarısız olmuş.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY) tüm çalışmalarda primer sonlanım noktasıydı ve tedavinin kesilmesinden 12 hafta sonra miktar tayininin alt sınırından (LLOQ: C-WORTHY ve C-SCAPE [25 HCV RNA IU/mL] dışındaki tüm çalışmalarda 15 HCV RNA IU/mL) daha düşük HCV RNA olarak tanımlanmıştır (KVY12).

Genotip 1b/diğer genotip 1 alt tipleri ile enfekte hastaların medyan yaşı 55'di (aralık: 22 - 82); hastaların %61'i erkek; %60'ı beyaz; %20'si siyah veya Afrika kökenli Amerikalı ve %6'sı İspanya veya Latin Amerika kökenliydi; %82'si tedavi deneyimi olmayan hastalardı ve %18'i tedavi deneyimli hastalardı; ortalama vücut kütle indeksi 26 kg/m²'ydi; %64'ünde başlangıçtaki HCV RNA düzeyleri 800.000 IU/mL'den yüksekti; %22'sinde siroz mevcuttu; %71'inde C/C IL28B dışı alleller (CT veya TT) ve %18'inde HCV/HIV-1 koenfeksiyonu mevcuttu.

12 hafta süreyle elbasvir/grazoprevir ile tedavi edilen genotip 1b ile enfekte hastaların tedavi sonuçları Tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9: Genotip 1b[†] ile enfekte hastalarda KVV

Başlangıç Karakteristikleri	KVV
12 hafta süreyle EBR ile GZR (N = 312)	
Toplam KVV	%96 (301/312)
KVV'ye ulaşamayan hastalarda sonuç	
Tedavi Döneminde Virolojik Başarısızlık*	%0 (0/312)
Relaps	%1 (4/312)
Diğer‡	%2 (7/312)
Siroz durumuna göre KVV	
Sirozsuz	% 95 (232/243)
Sirozlu	%100 (69/69)

[†] 1a veya 1b dışındaki genotip 1 alt tipleri ile enfekte dört hastayı içerir.

[†]C-EDGE TN, C-EDGE KOENFEKSİYON, C-EDGE TE, C-WORTHY ve C-SURFER'daki hastaları içerir.

* Virolojik alevlenme yaşayan hastaları içerir.

‡“Diğer” advers olay, takibe gelmeme veya hastanın çekilmesi nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları içerir.

Genotip 1a ile enfekte hastaların medyan yaşı 54'dü (aralık: 19 -76); hastaların %71'i erkek; %71'i beyaz; %22'si siyah veya Afrika kökenli Amerikalı ve %9'u İspanya veya Latin Amerika kökenliydi; %74'ü tedavi deneyimi olmayan hastalardı ve %26'sı tedavi deneyimli hastalardı; ortalama vücut kütle indeksi 27 kg/m²'ydi; %75'inde başlangıçtaki HCV RNA düzeyleri 800.000 IU/mL'den yüksekti; %23'ünde siroz mevcuttu; %72'sinde C/C IL28B dışı alleller (CT veya TT) ve %30'unda HCV/HIV-1 koenfeksiyonu mevcuttu.

12 hafta süreyle elbasvir/grazoprevir veya 16 hafta süreyle elbasvir/grazoprevir ve ribavirin ile tedavi edilen genotip 1a ile enfekte hastaların tedavi sonuçları Tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10: Genotip 1a ile enfekte hastalarda KVV[¶]

Başlangıç Karakteristikleri	KVV	
	12 hafta süreyle EBR ile GZR N=519	16 hafta süreyle EBR ile GZR + RBV N=58
Toplam KVV	%93 (483/519)	%95 (55/58)
KVV'ye ulaşamayan hastalarda sonuç		
Tedavi Döneminde Virolojik Başarısızlık*	%1 (3/519)	%0 (0/58)
Relaps	%4 (23/519)	%0 (0/58)
Diğer [‡]	%2 (10/519)	%5 (3/58)
Siroz durumuna göre KVV		
Sirozsuz	%93 (379/408)	%92 (33/36)
Sirozlu	%94 (104/111)	%100 (22/22)
Başlangıçta NS5A dirençle ilişkili polimorfizmlerin varlığına göre KVV ^{†, §}		
Mevcut değil	%97 (464/476)	%100 (51/51)
Mevcut	%53 (16/30)	%100 (4/4)
Başlangıçtaki HCV RNA'ya göre KVV		
≤800.000 IU/mL	%98 (135/138)	%100 (9/9)
>800.000 IU/mL	%91 (348/381)	%94 (46/49)

[¶]C-EDGE TN, C-EDGE KOENFEKSİYON, C-EDGE TE, C-WORTHY ve C-SURFER'daki hastaları içerir.

* Virolojik alevlenme yaşayan hastaları içerir.

[‡]“Diğer” advers olay, takibe gelmeme veya hastanın çekilmesi nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları içerir.

[†]Başlangıçta dizi analizi verileri mevcut olan ve KVV12'ye ulaşmış veya virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamış hastaları içerir.

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

Genotip 4 ile enfekte hastaların medyan yaşı 51'di (aralık: 28 -75); hastaların %66'sı erkek; %88'i beyaz; %8'i siyah veya Afrika kökenli Amerikalı ve %11'i İspanya veya Latin Amerika kökenliydi; %77'si tedavi deneyimi olmayan hastalardı ve %23'ü tedavi deneyimli hastalardı; ortalama vücut kütle indeksi 25 kg/m²'ydi; %56'sında başlangıçtaki HCV RNA düzeyleri 800.000 IU/mL'den yüksekti; %22'sinde siroz mevcuttu; %73'ünde C/C IL28B dışı alleller (CT veya TT) ve %40'ında HCV/HIV-1 koenfeksiyonu mevcuttu.

12 hafta süreyle elbasvir/grazoprevir veya 16 hafta süreyle elbasvir/grazoprevir ve ribavirin ile tedavi edilen genotip 4 ile enfekte hastaların tedavi sonuçları Tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo 11: Genotip 4 ile enfekte hastalarda KVV[¶]

Başlangıç Karakteristikleri	KVV	
	12 hafta süreyle EBR ile GZR N=65	16 hafta süreyle EBR ile GZR + RBV N=8
Toplam KVV	%94 (61/65)	%100 (8/8)
KVV'ye ulaşamayan hastalarda sonuç		
Tedavi Döneminde Virolojik Başarısızlık*	%0 (0/65)	%0 (0/8)
Relaps [†]	%3 (2/65)	%0 (0/8)
Diğer [‡]	%3 (2/65)	%0 (0/8)
Siroz durumuna göre KVV		
Sirozsuz [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Sirozlu	83% (10/12)	100% (4/4)
Başlangıçtaki HCV RNA'ya göre KVV		
≤800.000 IU/mL [‡]	%93 (27/29)	%100 (3/3)
>800.000 IU/mL [†]	%94 (34/36)	%100 (5/5)

[¶]C-EDGE TN, C-EDGE KOENFEKSİYON, C-EDGE TE ve C-SCAPE'deki hastaları içerir.

* Virolojik alevlenme yaşayan hastaları içerir.

[†]Relaps yaşayan iki hastanın ikisinde de başlangıçtaki HCV RNA >800.000 IU/mL'ydi.

[‡]Virolojik başarısızlık dışındaki nedenlerle KVV'ye ulaşamayan her iki hastanın da başlangıçtaki HCV RNA'sı ≤800.000 IU/mL'ydi.

[§]C-SCAPE'de siroz durumu "bilinmeyen" 1 hastayı içerir.

Genotip 1 KHC enfeksiyonu ve ilerlemiş kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yürütülen klinik çalışma

C-SURFER çalışmasında, 12 hafta süreyle EBR + GZR alan hastaların %94'ünde (115/122) toplam KVV'ye ulaşılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kronik hepatit C tedavisinde pediyatrik popülasyonların bir ya da daha fazla alt grubunda ZEPATIER ile yapılan çalışmaların sonuçlarının başvuru sırasında sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

HCV ile enfekte hastalara elbasvir/grazoprevirin uygulanmasından sonra, elbasvirin doruk plazma konsantrasyonları medyan 3 saatlik T_{maks} ile görülürken (aralık: 3 -6 saat) grazoprevir doruk plazma konsantrasyonlarına medyan 2 saatlik T_{maks} ile (aralık: 30 dakika - 3 saat) ulaşır. Elbasvirin mutlak biyoyararlanımının %32 olduğu hesaplanmıştır. Grazoprevirin mutlak biyoyararlanımı tekli 200 mg dozdan sonra %15-27 arasında ve çoklu 200 mg dozlardan sonra %20-40 arasında değişmiştir.

Açlık koşullarına kıyasla, elbasvir/grazoprevirin tek bir dozunun yüksek oranda yağ içeren (900 kcal, 500 kcal'si katı yağ) bir öğünle sağlıklı bireylere uygulanması elbasvirin EAA_{0-sonsuz} ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık %11 ve %15 azalmalarla ve grazoprevirin EAA_{0-sonsuz} ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık 1,5 kat ve 2,8 kat artışlarla sonuçlanmıştır.

Elbasvir ve grazoprevir maruz kalımındaki bu farklar klinik yönden önemli değildir; dolayısıyla, elbasvir/grazoprevir gıdalardan bağımsız olarak alınabilir.

Elbasvirin farmakokinetiği sağlıklı kişilerde ve HCV ile enfekte hastalarda benzerdir. Grazoprevire oral maruz kalımlar HCV ile enfekte hastalarda sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır.

Sirozsuz, HCV ile enfekte hastalardaki popülasyon farmakokinetik modellemesine dayanak, elbasvir 50 mg'nin kararlı durumdaki geometrik ortalama EAA_{0-24} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 2180 nM•saat ve 137 nM iken, grazoprevir 100 mg'nin kararlı durumdaki geometrik ortalama EAA_{0-24} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 1860 nM•saat ve 220 nM bulunmuştur. HCV ile enfekte hastalara elbasvir/grazoprevirin günde bir kez uygulanmasından sonra elbasvir ve grazoprevir kararlı duruma yaklaşık 6 günde ulaşmıştır.

Dağılım:

Elbasvir ve grazoprevir insan plazma proteinlerine kapsamlı biçimde (sırasıyla >%99,9 ve %98,8) bağlanır. Hem elbasvir hem de grazoprevir insanlarda serum albüminine ve α 1-asit glikoproteine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı düzeyde değişmez.

Biyotransformasyon:

Elbasvir ve grazoprevir esas olarak CYP3A tarafından gerçekleştirilen oksidatif metabolizma ile kısmen elimine edilir. İnsan plazmasında elbasvir veya grazoprevirin dolaşımdaki metabolitleri saptanmamıştır.

Eliminasyon:

HCV ile enfekte hastalarda geometrik ortalama belirgin terminal yarı-ömrü (% geometrik ortalama varyasyon katsayısı) 50 mg elbasvir için yaklaşık 24 (%24) saat ve 100 mg grazoprevir için yaklaşık 31 (%34) saattir.

Elbasvir ve grazoprevirin primer eliminasyon yolu feçestir ve radyoizotopla işaretlenmiş dozun neredeyse tümü (>%90) feçeste saptanırken <%1'i idrarda saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Elbasvirin farmakokinetiği günde bir kez 5-100 mg aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı bulunmuştur. HCV ile enfekte hastalarda grazoprevirin farmakokinetiği günde bir kez 10-800 mg aralığında dozla orantılı olandan daha fazla artmıştır.

Özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği

Eşleştirilmiş sağlıklı bireylere göre, HCV enfeksiyonu bulunmayan, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A [CP-A], skor 5-6), elbasvirin $EAA_{0-sonsuz}$ değeri %40 oranında azalmış, grazoprevirin kararlı durum EAA_{0-24} değeri ise %70 oranında artmıştır.

HCV enfeksiyonu bulunmayan, orta derecede karaciğer bozukluğu (Child-Pugh B [CP-B], skor 7-9) olan hastalarda ve ciddi karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh C [CP-C], skor 10-15) hastalarda elbasvirin EAA değeri eşleştirilmiş sağlıklı bireylere göre sırasıyla %28 ve %12 oranında azalmış ve grazoprevirin kararlı durum EAA_{0-24} değeri sırasıyla 5 kat ve 12 kat artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Faz 2 ve 3 çalışmalarda HCV ile enfekte hastaların popülasyon FK analizleri grazoprevirin kararlı durum EAA₀₋₂₄ değerinin HCV ile enfekte kompanse sirozlu hastalarda (tümü CP-A) HCV ile enfekte sirozsuz hastalara göre yaklaşık %65 oranında arttığını, buna karşılık elbasvirin kararlı durum EAA değerinin benzer olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonu normal olan (eGFR >80 mL/dak/1,73 m²), HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, elbasvir ve grazoprevirin EAA değerleri diyalize girmeyen, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²) olan HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarda sırasıyla %86 ve %65 oranında artmıştır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla, elbasvir ve grazoprevirin EAA değerleri diyalize bağımlı, şiddetli böbrek yetmezliği olan HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarda değişmemiştir. Elbasvir konsantrasyonları diyalizat örneklerinde ölçülemez miktarlarda bulunmuştur. Dört saatlik bir diyaliz seansında grazoprevirin %0,5'den azı diyaliz sıvısında saptanmıştır.

HCV enfeksiyonlu hastaların popülasyon farmakokinetik analizinde, elbasvir ve grazoprevirin EAA değerleri şiddetli böbrek yetmezliği olmayan hastalardaki elbasvir ve grazoprevir EAA'larına göre diyalize bağımlı hastalarda sırasıyla %25 ve %10 daha yüksek ve şiddetli böbrek yetmezliği olan, diyalize bağımlı olmayan hastalarda sırasıyla %46 ve %40 daha yüksek bulunmuştur.

Pediyatrik Popülasyon

elbasvir/grazoprevirin farmakokinetik özellikleri 18 yaşından küçük pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik Popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, elbasvir ve grazoprevir EAA'larının 65 yaş ve üzeri hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara göre sırasıyla %16 ve %45 daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Bu değişiklikler klinik yönden önemli değildir; dolayısıyla, elbasvir/grazoprevirin dozajında yaşa göre ayarlama tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, elbasvir ve grazoprevir EAA'larının kadınlarda erkeklere göre sırasıyla %50 ve %30 daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Bu değişiklikler klinik yönden önemli değildir; dolayısıyla, elbasvir/grazoprevirin dozajında cinsiyete göre ayarlama tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Vücut ağırlığı/VKİ

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, vücut ağırlığının elbasvirin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi saptanmamıştır. Grazoprevir EAA değerinin 53 kg ağırlığındaki hastada 77 kg ağırlığındaki hasta ile karşılaştırıldığında %15 daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Bu değişiklik grazoprevir için klinik yönden önemli değildir. Dolayısıyla, elbasvir/grazoprevirin dozajında vücut ağırlığı veya VKİ'ye (vücut kütle indeksi) göre ayarlama tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

İrk/Etnik köken

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, elbasvir ve grazoprevir EAA'larının beyazlara kıyasla Asyalılarda sırasıyla %15 ve %50 daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, elbasvir ve grazoprevirin maruz kalım rakamları beyazlarda ve siyah/Afrika kökenli Amerikalılarda benzer bulunmuştur. Bu değişiklikler klinik yönden

önemli değildir; dolayısıyla, elbasvir/grazoprevirin dozajında ırka veya etnik kökene göre ayarlama tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişim toksisitesini içeren klasik çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlarda grazoprevir veya elbasvir ile hiçbir özel tehlikeye işaret etmemektedir. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler yalnızca insanlardaki maksimum maruz kalımdan yeterince yüksek olduğu düşünülen maruz kalımlarda gözlenmiştir ve klinik kullanım açısından bu etkilerin çok az önem taşıdığını göstermektedir. Grazoprevir ve elbasvir ile karsinojenite çalışmaları yürütülmemiştir.

Embriyofetal ve doğum sonrası gelişim

Elbasvir

Elbasvir sıçanlara ve tavşanlara test edilen en yüksek dozlarda verildiğinde (sıçanlarda ve tavşanlarda insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 9 ve 17 katı) embriyofetal veya doğum sonrası gelişim üzerinde istenmeyen etkilere yol açmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda elbasvirin plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Elbasvir emziren sıçanların sütüne, annedeki plazma konsantrasyonlarının 4 katı konsantrasyonlarda geçmiştir.

Grazoprevir

Grazoprevir sıçanlara ve tavşanlara test edilen en yüksek dozlarda verildiğinde (sıçanlarda ve tavşanlarda insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 79 ve 39 katı) embriyofetal veya doğum sonrası gelişim üzerinde istenmeyen etkilere yol açmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda grazoprevirin plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Grazoprevir emziren sıçanların sütüne, annedeki plazma konsantrasyonlarının <1 katı konsantrasyonlarda geçmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Sodyum lauril sülfat
Vitamin E polietilen glikol süksinat
Kopovidon
Hipromelloz
Mikrokristalin selüloz
Mannitol (E421)
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmeloz sodyum
Sodyum klorür
Susuz koloidal silika
Magnezyum stearat

Film kaplama

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Triasetin
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

Ferroferrik oksit
Karnauba mumu

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak için ürünü orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler her biri 7 tabletlik iki alüminyum blister içeren iki karton kartta bulunur ve bu iki karton kart da tek bir karton kutu içerisinde ambalajlanmıştır. Her karton kutuda toplam 28 tablet bulunur.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2017/625

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ