

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRIBILD® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 150 mg elvitegravir, 150 mg kobisistat, 200 mg emtrisitabin ve 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer 300 mg tenofovir disoproksil fumarat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 10,9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise kare kutu içinde 1 rakamı damgası bulunan 20 mm x 10 mm boyutunda, yeşil, kapsül şeklinde, film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

STRIBILD, daha önce antiretroviral tedavi almamış veya STRIBILD'in içeriğinde bulunan üç antiretroviral ajana dirençle ilişkili bilinen mutasyonları olmayan 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun yönetilmesi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

STRIBILD önerilen dozu günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınan bir tablettir (bkz. bölüm 5.2).

Hasta STRIBILD dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 18 saat içindeyse STRIBILD'i en kısa sürede gıdayla birlikte almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. Hastanın STRIBILD dozunu unutmasından bu yana 18 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaştıysa hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta STRIBILD’i aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa başka bir tablet alınmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

STRIBILD günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Film kaplı tablet çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

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

#### **Böbrek yetmezliği**

STRIBILD kreatinin klerensi 70 ml/dak.’nın altında olan hastalarda başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Kreatinin klerensi 90 ml/dak altında olan hastalarda STRIBILD başlanmasıyla ilgili bilgi için Bölüm 4.4’e bakınız.

Kreatinin klerensi STRIBILD tedavisi sırasında 50 ml/dak.’nın altına düşerse emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat için doz aralığı ayarlaması gerekeceğinden ve sabit doz kombinasyon tabletiyle bu işlem yapılamayacağından, STRIBILD kesilmelidir; (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). STRIBILD tedavisi alırken kreatinin klerensi 70 ml/dak. altına düşen hastalarla ilgili bilgi için Bölüm. 4.4’e bakınız

#### **Karaciğer yetmezliği**

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta (Child-Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda STRIBILD için doz ayarlaması yapılması gerekmez. STRIBILD, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda STRIBILD kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

HIV ve hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu olan hastalarda STRIBILD kesilirse, bu hastalar, hepatitin kötüleştiğine dair kanıt açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon**

6 yaş ile 18 yaş arası çocuklarda STRIBILD’in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Şu anda mevcut veriler bölüm 5.2’de açıklanmaktadır fakat bir pozoloji önerisinde bulunulamaz.

Güvenlilik/etkililik endişeleri nedeniyle STRIBILD 0 yaş ile 6 yaş arası çocuklarda kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon**

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz önerisinde bulunurken esas alınacak herhangi bir veri yoktur (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). STRIBILD yaşlı hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Yaşlı hastalarda azalmış karaciğer, böbrek veya kardiyak fonksiyonların ve eşlik eden diğer hastalıklar ve diğer ilaç tedavilerinin görülme sıklığının arttığı göz önünde tutulmalıdır.

#### **Gebelik**

Gebelik esnasında kobisistat ve elvitegravir tedavisinin sonucunda, elvitegravire maruziyet azalır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Dolayısıyla, STRIBILD tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve STRIBILD tedavisi görürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Daha önce tenofovir disoproksil fumarattedavisini renal toksisite nedeniyle bırakan hastalar (tedavi kesildikten sonra etkiler geri dönmüş olsun veya olmasın).

Klerens için CYP3A'ya yüksek düzeyde bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi veya yaşamı tehdit eden advers reaksiyon riski ile ilişkilendirilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulama kontraendikedir. Bu nedenle, STRIBILD bunlarla sınırlı olmamakla birlikte aşağıdakileri kapsayan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5):

- alfa 1-adrenoreseptör antagonistleri: alfuzosin
- antiaritmikler: amiodaron, kinidin
- ergot türevleri: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- gastrointestinal motilite ajanları: sisaprid
- HMG Co-A redüktaz inhibitörleri: lovastatin, simvastatin
- nöroleptikler/antipsikotikler: lurasidon, pimozid
- PDE-5 inhibitörleri: Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi için sildenafil ve tadalafil
- sakinleştirici/uyutucular: oral uygulanan midazolam, triazolam

Virolojik yanıtın kaybedilmesi potansiyeli ve STRIBILD'e karşı olası direnç riski nedeniyle güçlü etkili CYP3A indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulama kontraendikedir. Bu nedenle, STRIBILD bunlarla sınırlı olmamakla birlikte aşağıdakileri kapsayan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bakınız bölümler 4.4 ve 4.5):

- antikonvülsanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikrobakteriyeller: rifampisin
- bitkisel ürünler: Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)

Dabigatran eteksilat'ın, bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bakınız bölüm 4.5).

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Antiretroviral tedavilerle yapılan etkin viral supresyonun cinsel temasla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmasına rağmen, rezidüel bir risk gözardı edilemez. HIV'in bulaşmasını önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmaya devam edilmelidir.

Yetişkinlerde böbrek ve kemik üzerindeki etkileri

Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri

Emtrisitabin ve tenofovir, esasen glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun bileşimiyle böbreklerden atılır. Tenofovir disoproksil fumarat kullanımında böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu, kreatininde yükselme, hipofosfatemi ve proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Tenofovir disoproksil fumarat ile kobisistatin birlikte uygulanmasının, kobisistat olmadan tenofovir disoproksil fumarat içeren rejimlere kıyasla daha yüksek renal advers reaksiyon riskiyle ilişkili olup olmadığını belirlemek için şu anda veriler yetersizdir.

Daha önce tenofovir disoproksil fumarat tedavisini renal toksisite nedeniyle bırakan hastalar, tedavi kesildikten sonra etkiler geri dönmüş olsun veya olmasın STRIBILD ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

#### Böbrek fonksiyonlarını izleme

##### STRIBILD ile tedaviye başlamadan önce

Tüm hastalarda kreatinin klerensi hesaplanmalı ve idrar glukozu ve idrar proteini tayin edilmelidir. Kreatinin klerensi < 70 ml/dak. olan hastalarda STRIBILD başlanmamalıdır. Bir hasta için mevcut tedavi seçenekleri incelendikten sonra STRIBILD'in tercih edilen tedavi olduğu kabul edilmedikçe, kreatinin klerensi < 90 ml/dak olan hastalarda STRIBILD tedavisine başlanmaması önerilir.

##### STRIBILD ile tedavi sırasında

STRIBILD tedavisinin ilk yılında dört haftada bir ve ardından üç ayda bir kreatinin klerensi, serum fosfat, idrar glukozu ve idrar proteini izlenmesi önerilmektedir. Böbrek bozukluğu açısından risk altında olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesi gerekmektedir.

Kobisistat kreatininin tübüler sekresyonunu inhibe eder ve serum kreatininde hafif artışlara ve kreatinin klerensinde hafif düşümlere neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Serum kreatininde başlangıca göre 0,3 mg/dL (26,5 mc mol/dL) doğrulanmış artış görülen hastalar renal güvenlik açısından yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanım başlığı altına da bakınız.

#### Böbrek fonksiyonlarının yönetimi

STRIBILD alan herhangi bir hastada serum fosfat düzeyi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) olursa veya kreatinin klerensi < 70 ml/dak.'ya düşerse kan şekeri, kandaki potasyum ve idrardaki glukoz konsantrasyonlarının ölçümü dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8). Bir hasta için bu kombinasyonun potansiyel faydasının tedaviye devam etmenin olası risklerine ağır basacağı kabul edilmedikçe, tedavi alırken kreatinin klerensi < 70 ml/dak. düzeyine düşen hastalarda STRIBILD tedavisinin kesilmesi önerilir. Böbrek fonksiyonlarında progresif azalma olduğunda başka bir neden bulunamaması durumunda da STRIBILD tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Kreatinin klerensinin < 50 ml/dak. değerine düştüğü veya serum fosfat değerinin <1.0 mg/dL (0,32 mmol/l) düzeyine düştüğü doğrulanmış hastalarda (bu sabit dozlu kombinasyon tabletiyle gereken doz aralığı düzeltmeleri yapılamayacağından) STRIBILD kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

#### Kemik etkileri

Faz 3 çalışması GS-US-236-0103'te, STRIBILD grubunda (n = 54) kemik mineral yoğunluğunda (BMD) başlangıçtan 48. Haftaya kadar ortalama yüzde düşüşleri, lomber omurgada (sırasıyla -%1,43 ve -%3,68) ve kalçada (sırasıyla -%2,83 ve -%3,77) ritonavir takviyeli atazanavir (ATV/r) artı emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (FTC/TDF) grubuyla (n = 66) karşılaştırılabilir niteliktedir. GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 Faz 3 çalışmalarında, STRIBILD grubunda 27 gönüllüde (%3,9); efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (EFV/FTC/TDF) grubunda 8 gönüllüde (%2,3) ve ATV/r+FTC/TDF grubunda 19 gönüllüde (%5,4) kemik kırıkları meydana gelmiştir.

Lamivudin ve efavirenz ile kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı, daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü

bir klinik çalışmada, her iki tedavi grubunda kalça ve omurganın BMD değerinde küçük azalmalar gözlenmiştir. Omurganın BMD değerindeki azalmalar ve başlangıca göre kemik biyomarkerlerindeki değişiklikler, 144. haftada tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda anlamlı oranda daha fazladır. Kalçanın BMD değerindeki azalmalar, 96. haftaya kadar bu grupta anlamlı oranda daha fazladır. Bununla birlikte, 144. haftadan sonra klinik olarak anlamlı kemik anormallikleri açısından kırık riski artmamıştır veya herhangi bir kanıt yoktur.

Başka çalışmalarda (prospektif ve kesitsel) BMD'deki en bariz azalmalar takviyeli proteaz inhibitörü içeren rejimin parçası olarak tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Kırık riski yüksek olan osteoporozlu hastalar için alternatif tedavi rejimleri düşünülmelidir.

Kemik anormallikleri (nadiren kırıklara katkıda bulunan) proksimal renal tübülopatiyle ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.8). Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

HIV ve hepatit B veya C virüsü koenfeksiyonu olan hastalar  
Antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altındadır.

Hekimler, hepatit B virüsüyle (HBV) koenfekte olan hastalarda HIV enfeksiyonunun optimum yönetimi için mevcut HIV tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır.

Hepatit B veya C için eşzamanlı antiviral tedavi durumunda, bu tıbbi ürünlere ait ilgili Kısa Ürün Bilgilerine de başvurun. STRIBILD hepatit B virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan tenofovir disoproksil (fumarat olarak), lamivudin veya adefovir dipivoksil içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda STRIBILD tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir. STRIBILD'i bırakan HIV ve HBV ile koenfekte hastalar, tedavinin durdurulmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi açısından yakından izlenmelidir. Uygunsa, hepatit B tedavisine yeniden başlanması gerekli görülebilir. İlerlemiş karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda, tedavi sonrası hepatitin kötüleşmesi hepatik dekompanseasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez.

#### Karaciğer hastalığı

Alta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, STRIBILD'in güvenilirliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır. Elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin farmakokinetiği orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda, STRIBILD kullanımının farmakokinetik ve güvenlik verileri mevcut değildir. Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta (Child-Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda STRIBILD için doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer disfonksiyonu bulunan hastalarda, antiretroviral kombinasyon tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonu anormalliklerinin sıklığında artış görülmektedir ve bu durum, standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme kanıtı varsa, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

### Laktik Asidoz/Steatozla birlikte Şiddetli Hepatomegali

STRIBILD'in bileşenleri arasında yer alan tenofovir DF ve emtrisitabin dahil olmak üzere nükleozid analogların tek başına ya da diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanımıyla birlikte laktik asidoz ve steatozla birlikte görülen şiddetli hepatomegali, ölümcül vakalar da dahil, bildirilmiştir. Laktik asidozu veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında da oluşan hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren tüm hastalarda STRIBILD ile tedaviye ara verilmelidir.

### Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipidleri ve kan şekeri düzeylerinde bir artış meydana gelebilir. Bu gibi değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağlı olabilir. Lipidler için, bazı durumlarda bir tedavi etkisine dair kanıt vardır ancak vücut ağırlığı artışını herhangi bir belirli tedaviyle ilişkilendiren güçlü bir kanıt yoktur. Kan lipidleri ve glikozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Tenofovir, nükleozid analoglarıyla yapısal olarak ilgilidir, bu nedenle lipodistrofi riski göz ardı edilemez. Bununla birlikte, daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalardan elde edilen 144 haftalık klinik veriler, lamivudin ve efavirenz ile birlikte uygulandığında, stavudine göre tenofovir disoproksil fumarat ile lipodistrofi riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

### *İn utero* maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleo(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, but etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *İn utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon vakaları bildirilmiştir; bunlar büyük çoğunlukla zidovudin içeren rejimlerle tedaviyi ilgilendirmektedir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglarına *in utero* olarak maruz kalan ve 1 ve özellikle nörolojik bulgular gibi etiyolojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda mevcut ulusal antiretroviral tedavi kullanım önerilerini etkilemez.

### İmmün reaktivasyon sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavinin (KART) uygulamaya koyulması sırasında, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya artık fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, tedavinin (KART) başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retiniti, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisini içerir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca, otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) immün reaktivasyon endikasyonunda meydana geldiği rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

### Fırsatçı enfeksiyonlar

STRIBILD veya herhangi bir antiretroviral tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonları gelişmeye devam edebilir; bu nedenle bu hastalar HIV ile ilgili hastalığı olan hastaların tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

#### Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi dahil) olduğunun düşünülmesine rağmen, osteonekroz vakaları özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya KART'ye uzun süreli maruziyeti bulunan hastalarda rapor edilmiştir. Hastalara eklemde sızı ve ağrı, eklemde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi tavsiye almaları önerilmelidir.

#### Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

STRIBILD, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için tam rejim olarak kullanılmak üzere endikedir ve diğer antiretroviral ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

STRIBILD, Hepatit B virüsü enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan ve tenofovir disoproksil , lamivudin veya adefovir dipivoksil içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak ya da tenofovir alafenamide içeren diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

#### Nefrotoksik tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım

Eşzamanlı veya yakın zamanlı nefrotoksik tıbbi ürün kullanımında STRIBILD kullanımından kaçınılmalıdır, örn. aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökin-2 (aldeslökin olarak da adlandırılır) (bkz. bölüm 4.5). STRIBILD ve nefrotoksik ajanların eşzamanlı kullanımı kaçınılmazsa, böbrek fonksiyonu haftalık olarak izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen ve renal disfonksiyon risk faktörleri bulunan hastalarda yüksek doz veya birden çok non-steroidal antiinflamatuvar ilaca (NSAID) başlandıktan sonra akut böbrek yetmezliği olguları rapor edilmiştir. STRIBILD bir NSAID ile birlikte uygulanacaksa böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

#### Doğum kontrol gereklilikleri

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar en az 30 mcg etinilestradiol içeren ve progesteron olarak drospirenon veya norgestimat içeren bir hormonal kontraseptif kullanmalı veya alternatif bir güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 5.6). STRIBILD'in diğer progestinleri içeren oral kontraseptiflerle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. STRIBILD ile birlikte uygulandıktan sonra drospirenon plazma konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir ve hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir (bakınız bölüm 4.5).

#### Belirli Hepatit C virüsü antiviral ajanları ile kullanım

Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile birlikte uygulanmasının, özellikle tenofovir disoproksil fumarat ve bir farmakokinetik güçlendirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevirin STRIBILD ile birlikte uygulanmasıyla ilişkili potansiyel riskler ve faydalar, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu riski yüksek hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya

sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile eşzamanlı STRIBILD alan hastalar, tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

#### Yaşlılar

65 yaşın üzerindeki hastalarda STRIBILD'e ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması daha olasıdır, bu nedenle yaşlı hastalar STRIBILD ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

#### Gebelik

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri esnasında kobisistat ve elvitegravir tedavisinin, elvitegravir maruziyetinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kobisistat seviyeleri düşer ve yeterli destek sağlayamayabilir. Elvitegravir maruziyetindeki bu önemli azalma virolojik başarısızlık ve HIV enfeksiyonun anneden çocuğa geçme riskinde artış meydana gelebilir. Dolayısıyla, Stribild tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve Stribild tedavisi görürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.6).

#### Yardımcı maddeler

STRIBILD, laktöz monohidrat içerir. Galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu tıbbi ürünü almamalıdır.

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

STRIBILD elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat içerdiğinden, bu ajanlarla ayrı olarak tanımlanan her etkileşim STRIBILD kullanımını sırasında ortaya çıkabilir. STRIBILD, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için tam rejim olarak kullanılmak üzere endikedir ve diğer antiretroviral ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu nedenle, diğer antiretroviral ürünlerle (proteaz inhibitörleri ve nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri dahil) ilaç-ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgiler sunulmamıştır (bkz. bölüm 4.4). Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Kobisistat güçlü bir mekanizma bazlı CYP3A inhibitörü ve bir CYP3A substratıdır. Kobisistat ayrıca zayıf bir CYP2D6 inhibitörüdür ve CYP2D6 tarafından bir dereceye kadar metabolize edilir. Kobisistatın inhibe ettiği taşıyıcılar arasında P gp, BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 vardır.

STRIBILD'in esasen CYP3A veya CYP2D6 tarafından metabolize edilen veya P gp, BCRP, OATP1B1 veya OATP1B3 substratları olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir ve dolayısıyla terapötik etkilerini ve advers reaksiyonları artırabilir veya süresini uzatabilir (bkz. Eşzamanlı kullanım kontrendikedir ve bölüm 4.3).

STRIBILD'in CYP3A'yı inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, kobisistat klerensini azaltarak kobisistat plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Elvitegravir orta kuvvetli bir indükleyicidir ve CYP2C9 ve/veya indüklenebilir UGT enzimlerini indüklemeye potansiyeli vardır; böylece bu enzimlerin substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Elvitegravir CYP3A ve bir dereceye kadar da UGT1A1 tarafından metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin elvitegravir klerensini artırması beklenmektedir; bu durum elvitegravirin plazma konsantrasyonlarında



düşüşe yol açarak STRIBILD terapötik etkisinin kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir (bkz. Eşzamanlı kullanım kontrendikedir ve bölüm 4.3).

#### Eşzamanlı kullanım kontrendike olanlar

STRIBILD ile esasen CYP3A tarafından metabolize edilen bazı tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, bu ürünlerin yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir; bu durum periferik vazospazm veya iskemi (örn. dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin) veya rabdomiyaliz dahil miyopati (örn. simvastatin, lovastatin) veya uzamış veya artmış sedasyon veya solunum depresyonu (örn. oral uygulanan midazolam veya triazolam) gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeliyle ilişkilendirilmektedir. STRIBILD ile esasen CYP3A tarafından metabolize edilen amiodaron, kinidin, sisaprid, pimozide, lurasidon, alfuzosin ve sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için) gibi diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

STRIBILD ile sarı kantaron (*Hypericum perforatum*), rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi CYP3A'yı indükleyen bazı tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması kobisistat ve elvitegravir plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşe neden olabilir; bu durum terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine yol açabilir (bkz. bölüm 4.3).

#### Eşzamanlı kullanımı önerilmeyenler

##### Renal olarak elimine edilen tıbbi ürünler:

Emtrisitabin ve tenofovir esasen böbreklerden elimine edildiğinden, STRIBILD'in böbrek fonksiyonunu azaltan veya aktif tübüler sekresyon için rekabet eden (örn. sidofovir) tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, emtrisitabin, tenofovir ve/veya birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin serum konsantrasyonlarını artırabilir.

Eşzamanlı veya yakın zamanlı nefrotoksik tıbbi ürün kullanımında STRIBILD kullanımından kaçınılmalıdır. Aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökin-2 (aldeslökin olarak da adlandırılır) örnek olarak verilebilir, ancak örnekler bunlarla sınırlı değildir.

##### Diğer etkileşimler:

STRIBILD bileşenleri ile potansiyel olarak birlikte uygulanan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 1'de sıralanmaktadır (artış “↑” ile, düşüş “↓” ile, değişim olmaması “↔” ile, günde iki kez “b.i.d.” ile ve günde bir kez “q.d.” ile gösterilmektedir). Açıklanan etkileşimler STRIBILD'in bileşenleriyle ayrı ajanlar olarak ve/veya kombinasyon halinde gerçekleştirilen çalışmaları temel almaktadır veya STRIBILD ile görülebilecek potansiyel ilaç etkileşimleridir.

#### **Tablo 1: STRIBILD'in ayrı bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTI-İNFEKTİFLER</b>		
<b>Antifungaller</b>		
Ketokonazol (günde iki kez 200 mg)/Elvitegravir (günde bir kez 150 mg) <sup>2</sup>	Elvitegravir: EAA: ↑ %48 C <sub>min</sub> : ↑ %67 C <sub>maks</sub> : ↔  Ketokonazol ve/veya kobisistat konsantrasyonları STRIBILD ile birlikte uygulamada artabilir:	STRIBILD ile birlikte uygulandığında, maksimum günlük ketokonazol dozu 200 mg/gün değerini aşmamalıdır.  Birlikte uygulama sırasında dikkat edilmelidir ve klinik izleme önerilir.
İtrakonazol <sup>3</sup> Vorikonazol <sup>3</sup> Posakonazol <sup>3</sup> Flukonazol	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  İtrakonazol, flukonazol ve posakonazol konsantrasyonları kobisistat ile birlikte uygulandığında artabilir.  Vorikonazol konsantrasyonları STRIBILD ile birlikte uygulandığında artabilir veya azalabilir.	STRIBILD ile birlikte uygulama durumunda klinik izleme yapılmalıdır. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, maksimum günlük itrakonazol dozu 200 mg/gün değerini aşmamalıdır.  Vorikonazol ile STRIBILD'in birlikte kullanılmasını doğrulamak için fayda/risk oranını değerlendirmesi önerilir.
<b>Antimikobakteriyeller</b>		
Rifabutin (gün aşırı 150 mg)/ Elvitegravir (günde bir kez 150 mg)/ Kobisistat (günde bir kez 150 mg)	Potent CYP3A indükleyicisi rifabutinle birlikte uygulanması, kobisistat ve elvitegravir plazma konsantrasyonlarının önemli düzeyde düşmesine neden olarak terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine yol açabilir.  Rifabutin: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  25-O-desasetil-rifabutin: EAA: ↑ %525 C <sub>min</sub> : ↑ %394	STRIBILD ile rifabutinin birlikte uygulanması kontrendikedir. STRIBILD ile rifabutinin birlikte uygulanması önerilmez. Uygulanması gerekiyorsa, önerilen rifabutin dozu belirli günlerde haftada 3 kez 150 mg'dır (örneğin Pazartesi-Çarşamba-Cuma). Desasetil rifabutine maruziyette bir artış beklendiğinden, nötropeni ve üveit gibi rifabutinle ilişkili advers reaksiyonların daha fazla izlenmesi gerekir. Rifabutinde daha fazla doz azaltımı incelenmemiştir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	C <sub>maks</sub> : ↑ 384  Elvitegravir: EAA: ↓ %21 C <sub>min</sub> : ↓ %67 C <sub>maks</sub> : ↔	Haftada iki kez 150 mg dozun rifabutine optimum maruziyeti sağlayamayabileceği ve böylece rifampisin direncine ve tedavi başarısızlığına yol açabileceği dikkate alınmalıdır.
<b>Hepatit C (HCV) Antiviral Ajanları</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir	STRIBILD ile etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulanması düşük tenofovir maruziyetine neden olabilir	STRIBILD ve ledipasvir/sofosbuvirin birlikte uygulanması nedeniyle yükselen tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg günde bir kez) + Elvitegravir/Kobisistat (150 mg/150 mg günde bir kez)	Gözlenen:  Ledipasvir: EAA: ↑ %78 C <sub>min</sub> : ↑ %91 C <sub>maks</sub> : ↑ %63  Sofosbuvir: EAA: ↑ %36 C <sub>min</sub> : N/A C <sub>maks</sub> : ↑ %33  GS-331007 <sup>5</sup> : EAA: ↑ %44 C <sub>min</sub> : ↑ %53 C <sub>maks</sub> : ↑ %33  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ %36 C <sub>maks</sub> : ↔  Kobisistat: EAA: ↑ %59 C <sub>min</sub> : ↑ %325 C <sub>maks</sub> : ↔	Başka alternatifler yoksa, kombinasyon dikkatli kullanılmalı ve bu sırada böbrek sık sık izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg günde bir kez) + Elvitegravir/ Kobisistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproksil Fumarat (150 mg/150 mg/200 mg/300	Sofosbuvir: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  GS-331007 <sup>5</sup> : EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	STRIBILD ve sofosbuvir/velpatasvirin birlikte uygulanması nedeniyle yükselen tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil tenofovir disoproksil fumarat

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
günde bir kez)	<p>C<sub>min</sub>: ↑ %45</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ %37</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ %71</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↑ %36 C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p>	<p>ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvirin ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Kombinasyon dikkatli kullanılmalı ve bu sırada böbrek sık sık izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg günde bir kez) <sup>6</sup> + Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg günde bir kez) <sup>7</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulama tenofovir maruziyetinde artışa neden olabilir.  Emtrisitabin: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: EAA: ↑ % 39 C <sub>maks</sub> : ↑ %48 C <sub>min</sub> : ↑ %47	STRIBILD'in sofosbuvir/velpatasvir/voksil aprevir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksil aprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg günde bir kez) <sup>6</sup> + Elvitegravir/Kobisistat (150 mg/150 mg günde bir kez) <sup>8</sup>	Sofosbuvir: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↑ %27 C <sub>min</sub> : N/A  GS-331007 <sup>5</sup> : EAA: ↑ %43 C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : N/A  Velpatasvir: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ %46  Voksilaprevir: EAA: ↑ %171 C <sub>maks</sub> : ↑ %92 C <sub>min</sub> : ↑ %350  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ %32  Kobisistat: EAA: ↑ %50 C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ %250	Kombinasyon sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte ve dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
<b>Makrolid antibiyotikler</b>		
Klaritromisin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte	Normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek bozukluğu (ClCr 60-90 ml/dak.) olan hastalarda klaritromisin için doz ayarlaması gerekli

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	uygulandığında, klaritromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir:	değildir. ClCr <90 ml/dak. olan hastalar için klinik izleme önerilir. ClCr değeri <60 ml/dak. olan hastalar için alternatif antibakteriyeller düşünülmelidir.
Telitromisin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulandığında, telitromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir:  ↑ telitromisin ↑ kobisistat	STRIBILD ile birlikte uygulandığında klinik izleme önerilir.
<b>GLUKOKORTİKOİDLER</b> <b>Kütanöz ürünler dışındaki tüm kortikosteroidler</b>		
Kortikosteroidler esasen CYP3A (betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamsinolon) tarafından metabolize edilir.	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD'in bu tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımı plazma konsantrasyonlarını artırarak serum kortizol konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.	CYP3A4 tarafından metabolize edilen STRIBILD ve kortikosteroidlerin birlikte kullanılması (örn., Flutikazon propionat ve diğer inhalasyon veya burun kortikosteroidleri), Cushing sendromu ve adrenal supresyonu da dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerinin gelişme riskini artırabilir.  CYP3A4 ile metabolize edilen kortikosteroidler ile birlikte uygulanması, hastanın potansiyel faydası riski bastırılmadıkça önerilmez; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid etkileri açısından izlenmelidir. CYP3A4 metabolizmasına daha az bağımlı alternatif kortikosteroidler; Intranazal veya inhalasyonel kullanımı için beklometazon, özellikle uzun süreli kullanım için düşünülmelidir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTIASİTLER</b>		
Magnezyum/alüminyum içeren antiasit süspansiyonu (20 ml tek doz)/Elvitegravir (50 mg tek doz)/ Ritonavir (100 mg tek doz)	Elvitegravir (± 2 saat sonra antiasit süspansiyonu): EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Elvitegravir (eşzamanlı uygulama): EAA: ↓ %45 C <sub>min</sub> : ↓ %41 C <sub>maks</sub> : ↓ %47	Elvitegravir plazma konsantrasyonları, gastrik pH düzeyindeki değişiklikler nedeniyle değil, gastrointestinal kanaldaki lokal kompleks oluşumu nedeniyle antiasitlerde daha düşüktür. STRIBILD ile antiasit uygulaması arasında en az 4 saat olması önerilir. Diğer asit azaltan ajanlar (örn. H <sub>2</sub> reseptörü antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri) hakkında bilgi için bkz. Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışmalar.
<b>GIDA TAKVİYELERİ</b>		
Multivitamin takviyeleri	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.	STRIBILD multivitamin takviyeleriyle birlikte uygulandığında elvitegravirin katyonik kompleksasyonunun etkisi göz ardı edilemeyeceğinden STRIBILD ile multivitamin takviyelerinin dozlarını en az 4 saat arayla uygulanması önerilir.
<b>ORAL ANTİDİYABETİKLER</b>		
Metformin	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Kobisistat geri döndürülebilir şekilde MATE1'i inhibe eder ve STRIBILD ile birlikte uygulandığında metformin konsantrasyonları artabilir..	STRIBILD alan hastaların dikkatli izlenmesi ve bu hastalarda metformin doz ayarlaması önerilir.
<b>NARKOTİK ANALJEZİKLER</b>		
Metadon/Elvitegravir/Kobisis tat	Metadon: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	Metadon için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Kobisistat: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> :  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	
Metadon/Tenofovir disoprosil fumarat	Metadon: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Tenofovir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	
Buprenorfin/Nalokson/Elvitegravir/Kobisistat	Buprenorfin: EAA: ↑ %35 C <sub>min</sub> : ↑ %66 C <sub>maks</sub> : ↑ %12  Nalokson: EAA: ↓ %28 C <sub>maks</sub> : ↓ %28  Kobisistat: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	Buprenorfine/nalokson için doz ayarlaması gerekli değildir.



Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Drospirenon/Ethiniloestradiol (3 mg/0,02 mg tek doz)/ kobisistat (günde bir kez 150 mg)	STRIBILD ile etkileşim çalışılmamıştır.  <i>Beklenen</i> Drospirenon: EAA: ↑	Kobisistat içeren ürünler ile birlikte uygulandığında drospirenon plazma konsantrasyonları yükselebilir. Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir.  STRIBILD ile bir hormonal kontraseptif birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir. Hormonal kontraseptif en az 30 µg etinilestradiol içermeli ve progestajen olarak drospirenon ya da norgestimat içermeli veya hastalar alternatif bir güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.6).
Norgestimat (0,180/0,215 mg günde bir kez)/ Etinilestradiol (günde bir kez 0,025 mg)/ Elvitegravir (günde bir kez 150 mg)/ Kobisistat (günde bir kez 150 mg) <sup>4</sup>	Norgestimat: EAA↑ %126 C <sub>min</sub> : ↑ %167 C <sub>maks</sub> : ↑ %108  Etinilestradiol: EAA: ↓ %25 C <sub>min</sub> : ↓ %44 C <sub>maks</sub> : ↔  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	Progesteron maruziyetindeki önemli artışların uzun süreli etkileri bilinmemektedir.
<b>ANTIARİTMİK İLAÇLAR</b>		
Digoksin (0,5 mg tek doz)/Kobisistat (150 mg çoklu doz)	Digoksin: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↑ %41	Digoksin STRIBILD ile birlikte kullanıldığında digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

<b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub>'deki ortalama değişim yüzdesi<sup>1</sup></b>	<b>STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
Disopiramid Flekainid Sistemik lidokain Meksiletin Propafenon	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Kobisistat ile birlikte uygulandığında, bu antiaritmik ilaçların konsantrasyonları artabilir.	Bu ajanlar STRIBILD ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir ve klinik izleme önerilir.
<b><i>ANTİHİPERTANSİFLER</i></b>		
Metoprolol Timolol	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Beta blokerlerin konsantrasyonları kobisistat ile birlikte uygulandığında artabilir.	Kobisistat ile birlikte uygulandığında, beta blokerlerin konsantrasyonları artabilir. Bu ajanlar STRIBILD ile birlikte uygulandığında klinik izleme önerilir ve dozun düşürülmesi gerekebilir.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Kobisistat ile birlikte uygulandığında kalsiyum kanalı blokerlerinin konsantrasyonları artabilir.	Bu tıbbi ürünler STRIBILD ile eşzamanlı uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik izlemesi önerilir.
<b><i>ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</i></b>		
Bosentan	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulanması, düşük elvitegravir ve/veya kobisistat maruziyetlerine ve terapötik etki kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir.	Alternatif endotelin reseptör antagonistleri düşünülebilir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>		
Dabigatran	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulama, diğer güçlü P gp inhibitörleri ile görülen benzer etkilerle dabigatran plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	STRIBILD'in dabigatran ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulanması, plazmada DOAK konsantrasyonunu arttırarak kanama riskini arttırabilir.	STRIBILD'in apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Varfarin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonları etkilenebilir.	STRIBILD ile birlikte uygulandığında uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilir. STRIBILD ile tedavinin kesilmesinden sonraki ilk haftalar da INR'nin izlemesine devam edilmelidir.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin (200 mg günde iki kez)/ Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)	Karbamazepin kobisistat'ın ve elvitegravir'in plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır dolayısıyla terapötik etkinin azalmasına ve direnç gelişimine neden olabilir  Karbamazepin: EAA: ↑ %43 C <sub>min</sub> : ↑%51 C <sub>max</sub> : ↑%40  Elvitegravir: EAA: ↓% 69 C <sub>min</sub> : ↓ % 97 C <sub>maks</sub> : ↓ %45	STRIBILD'in karbamazepin, fenobarbital ve ya fenitoin ile birlikte kullanılması kontendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Kobisistat: EAA: ↓%84 C <sub>min</sub> : ↓ %90 C <sub>maks</sub> : ↓ %72  Karbamazepin-10,11-epoksit: EAA: ↓%35 C <sub>min</sub> : ↓%41 C <sub>max</sub> : ↓%27	
<b>İNHALE BETA AGONİST</b>		
Salmeterol	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulanması, salmeterolün yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir; bu durum, ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeliyle ilişkilidir.	Salmeterolün STRIBILD ile eşzamanlı uygulanması önerilmez.
<b>HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Rosuvastatin (10 mg tek doz)/ Elvitegravir (150 mg tek doz)/ Kobisistat (150 mg tek doz)	Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Rosuvastatin: EAA: ↑ %38 C <sub>min</sub> : Uygulanamaz C <sub>maks</sub> : ↑ %89	Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında, rosuvastatin konsantrasyonları geçici olarak artar. Rosuvastatin STRIBILD ile birlikte uygulandığında doz modifikasyonu gerekmez.
Atorvastatin (10 mg tek doz)/Elvitegravir (günde bir kez 150 mg)/Kobisistat (günde bir kez 150 mg)/Emtrisitabin (günde bir kez 200 mg)/Tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)	Atorvastatin: EAA: ↑ %160 C <sub>min</sub> : NC C <sub>maks</sub> : ↑ %132  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	Atorvastatin konsantrasyonları elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında geçici olarak artar. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, dikkatli izlemeyle mümkün olan en düşük atorvastatin dozuyla başlanır.

<b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub>'deki ortalama değişim yüzdesi<sup>1</sup></b>	<b>STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
Pitavastatin	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Atorvastatin ve pitavastatin konsantrasyonları elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında artabilir.	STRIBILD ile pitavastatin birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.
Pravastatin Fluvastatin	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Bu HMG Co A redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarının elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında geçici olarak artması beklenir.	STRIBILD ile birlikte uygulandığında doz modifikasyonu gerekmez.
Lovastatin Simvastatin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.	STRIBILD ile lovastatin ve simvastatinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
<b><i>FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</i></b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  PDE-5 inhibitörleri esasen CYP3A tarafından metabolize edilir. STRIBILD ile birlikte uygulanması, sildenafil ve tadalafilin yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olarak PDE-5 inhibitörüyle ilişkili advers reaksiyonlara yol açabilir.	STRIBILD ile sildenafilin pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için birlikte uygulanması kontrendikedir.  STRIBILD ile tadalafil pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için birlikte uygulanırken, doz azaltımının düşünülmesi de dahil dikkatli olunmalıdır.  Erektile disfonksiyon tedavisi için 48 saatte bir en fazla 25 mg sildenafil; 72 saatte bir en fazla 2,5 mg vardenafil veya 72 saatte bir en fazla 10 mg tadalafil tek dozunun STRIBILD ile birlikte uygulanması önerilir.
<b><i>ANTİDEPRESANLAR</i></b>		
Essitalopram Trazodon	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.	Antidepresanın dikkatli doz titrasyonu ve antidepresan

<b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub>'deki ortalama değişim yüzdesi<sup>1</sup></b>	<b>STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
	Kobisistat ile birlikte uygulandığında trazodon konsantrasyonları artabilir.	yanıtının izlenmesi önerilir.
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Kobisistat ile birlikte uygulandığında, bu immünoşüpresan ajanların konsantrasyonları artabilir.	STRIBILD ile birlikte uygulandığında terapötik izleme önerilir.
<b>SEDATİF/HİPNOTİKLER</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Oral uygulanan midazolam Triazolam Zolpidem	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Midazolam ve triazolam esasen CYP3A tarafından metabolize edilir. STRIBILD ile birlikte uygulanması, bu ilaçların yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir; bu durum, ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeliyle ilişkilidir.	STRIBILD ile oral uygulanan midazolam ve triazolamın birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Diğer sakinleştiricilerin/uyutucuların kullanılması durumunda doz azaltılması gerekebilir ve konsantrasyonun izlenmesi önerilir.
<b>ANTİGUT İLAÇLAR</b>		
Kolşisin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.  STRIBILD ile birlikte uygulanması bu ilacın plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.	Kolşisin dozunun azaltılması gerekebilir. Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda STRIBILD kolşisin ile birlikte uygulanmamalıdır.

DOAK = Direkt Oral Antikoagülan

<sup>1</sup> İlaç etkileşim çalışmalarından veri edinilebildiğinde

<sup>2</sup> Bu çalışmalar ritonavir takviyeli elvitegravirle gerçekleştirilmiştir.

<sup>3</sup> Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği sınıf dahilindeki ilaçlardır.

<sup>4</sup> Bu çalışma STRIBILD kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

<sup>5</sup> Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.

<sup>6</sup> HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetini elde etmek için 100 mg ek voksilaprevir ile yapılan çalışma.

<sup>7</sup> Emtrisitabin/tenofovir disoproksil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg) ile yapılan çalışma.

<sup>8</sup> Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tablet ile yapılan çalışma.

#### Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışmalar

STRIBILD bileşenleriyle yürütülen ilaç etkileşim çalışmaları temel alındığında, STRIBILD bileşenleri ile şu ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri gözlenmemiştir veya beklenmemektedir: entekavir, famsiklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin ve sertralin.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

STRIBILD kullanımı etkili kontrasepsiyonla birlikte uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

##### **Gebelik**

STRIBILD'in gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili klinik veri bulunmamaktadır veya sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Ancak, gebe kadınlarda elde edilen büyük miktarda veri (300'den az gebelik sonucu) emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat ile ilgili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

STRIBILD yalnızca potansiyel faydanın potansiyel riske ağır basması durumunda gebelikte kullanılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri esnasında kobisistat ve elvitegravir tedavisinin, elvitegravir maruziyetinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kobisistat seviyeleri düşer ve yeterli destek sağlayamayabilir. Elvitegravir maruziyetindeki bu önemli azalma virolojik başarısızlık ve HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riskinde artış meydana gelebilir. Dolayısıyla, Stribild tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve Stribild tedavisi görürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.6).

##### **Laktasyon**

Elvitegravirin veya kobisistatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emtrisitabin ve tenofovirin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir. Elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir. Dolayısıyla STRIBILD emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

HIV'in bebeğe bulaşmasını engellemek için HIV ile enfekte kadınların hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemesi önerilir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

STRIBILD'in fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin veya tenofovir disoproksil fumaratın fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yetisi üzerindeki etkileriyle ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, hastalar, STRIBILD tedavisi sırasında baş dönmesi, yorgunluk veya uykusuzluk rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi deneyimsiz hastalarda yapılan klinik çalışmalarda muhtemelen STRIBILD ile ilgili olduğu veya olabileceği düşünülen en sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (%16) ve ishaldir (%12).

Klinik çalışmalarda virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda 48 hafta boyunca STRIBILD ile ilgili en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (% 3 ila % 5) ve yorgunluk (% 6).

Tenofovir disoproksil fumarat alan hastalarda, kimi zaman kemik anormalliklerine yol açan (nadiren kırıklara katkı yapan), seyrek görülen böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği ve proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) olayları rapor edilmiştir. STRIBILD alan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda STRIBILD tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.4).

##### Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 Faz 3 klinik çalışmalarından alınan STRIBILD advers reaksiyonları aşağıdaki Tablo 2’de vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden alınan, diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığında emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat tedavisine karşı ortaya çıkan diğer advers reaksiyonlar aşağıdaki Tablo 3’te vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Sıklıklar çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın değil ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ) veya seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ) olarak tanımlanmıştır.



**Tablo 2: GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 Faz 3 çalışmalarından elde edilen deneyime dayanılarak STRIBILD ile ilişkilendirilen advers reaksiyonların ve diğer klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden alınan, diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığında emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat tedavisine karşı ortaya çıkan diğer advers reaksiyonların tablo halindeki özeti**

Sıklık	Advers reaksiyon
<b>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:</b>	
Yaygın:	nötropeni <sup>1</sup>
Yaygın değil:	anemi <sup>1,2</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları:</b>	
Yaygın:	alerjik reaksiyon <sup>1</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları:</b>	
Çok yaygın:	hipofosfatemi <sup>1,3</sup>
Yaygın:	hiperglisemi <sup>1</sup> , hipertrigliseridemi <sup>1</sup> , iştah azalması
Yaygın değil:	hipokalemi <sup>1,3</sup>
Seyrek:	laktik asidoz <sup>1,4</sup>
<b>Psikiyatrik hastalıklar:</b>	
Yaygın	uykusuzluk, anormal rüyalar
Yaygın değil	intihar düşüncesi ve intihar girişimi (önceden depresyon veya psikiyatrik hastalık hikayesi olan hastalarda), depresyon
<b>Sinir sistemi hastalıkları:</b>	
Çok yaygın	baş ağrısı, baş dönmesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar:</b>	
Çok yaygın	ishal, bulantı, kusma
Yaygın	pankreatik amilaz <sup>1</sup> artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış <sup>1</sup> , karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, karında şişkinlik <sup>1</sup> , gaz
Yaygın değil	pankreatit <sup>1,4</sup>
<b>Hepatobiliyer hastalıklar:</b>	
Yaygın:	transaminazlarda artış <sup>1</sup> , hiperbilirubinemi <sup>1</sup>
Seyrek:	hepatik steatoz <sup>1,4</sup> , hepatit <sup>1</sup>
<b>Deri ve deri-altıdokular hastalıkları:</b>	
Çok yaygın	döküntü
Yaygın	vezikülobüllöz döküntü <sup>1</sup> , püstüler döküntü <sup>1</sup> , makülopapüler döküntü <sup>1</sup> , ürtiker <sup>1</sup> , cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) <sup>1,2</sup>
Yaygın değil	anjyooödem <sup>1</sup>
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:</b>	

Çok yaygın:	yüksek kreatin kinaz <sup>1</sup>
Yaygın değil:	rabdomiyoliz <sup>1,3</sup> , kas güçsüzlüğü <sup>1,3</sup>
Seyrek:	osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve seyrek olarak kırıklara katkıda bulunur) <sup>1,3,5</sup> , miyopati <sup>1,3</sup>
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:</b>	
Yaygın:	kanda kreatinin artışı <sup>4</sup>
Yaygın değil	böbrek yetmezliği <sup>2</sup> , edinilmiş Fanconi sendromu <sup>2</sup> , kan kreatinin düzeyinde artış <sup>2</sup>
Seyrek:	akut tübüler nekroz <sup>1</sup> , nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) <sup>1,5</sup> , nefrojenik diabetes insipidus <sup>1</sup>
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları:</b>	
Çok yaygın	asteni
Yaygın:	ağrı <sup>1</sup> , yorgunluk

<sup>1</sup> Bu advers reaksiyon STRIBILD için Faz 3 klinik çalışmalarda gözlenmemiştir fakat diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığında emtrisitabin veya tenofovir disoproksil fumarat ile klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde tanımlanmıştır.

<sup>2</sup> Pediyatrik hastalara emtrisitabin uygulandığında anemi yaygın olarak ve cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) çok yaygın olarak gözlenmiştir.

<sup>3</sup> Bu advers reaksiyon, proksimal renal tübülopatinin sonucu olarak meydana gelebilir. Bu rahatsızlığın yokluğunda, tenofovir disoproksil fumarat tedavisiyle nedensel olarak ilişkili kabul edilmez.

<sup>4</sup> Daha fazla ayrıntı için bkz. bölüm 4.8

<sup>5</sup> Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetim sürecinde emtrisitabin veya tenofovir disoproksil fumarat için tanımlanmıştır ancak emtrisitabin için yetişkinlerdeki randomize, kontrollü klinik çalışmalarda veya pediyatrik HIV klinik çalışmalarında veya tenofovir disoproksil fumarat için genişletilmiş erişim programında gözlenmemiştir. Sıklık kategorisi, randomize kontrollü klinik çalışmalarda emtrisitabine maruz kalan (n = 1563) veya randomize kontrollü klinik çalışmalarda ve genişletilmiş erişim programında tenofovir disoproksil fumarata maruz kalan toplam hasta sayısına (n = 7319) dayalı bir istatistiksel hesaplamadan yararlanarak tahmin edilmiştir.

#### Belirli advers reaksiyonların açıklaması

##### *Böbrek fonksiyon bozukluğu*

Tenofovir disoproksil fumarat kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı hastalarda kreatin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproksil fumarat kesilmesine rağmen tam olarak düzelmemiştir. Böbrek bozukluğu riski altındaki hastalarda (başlangıç renal risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalar veya eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalar gibi) tenofovir disoproksil fumarat kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmeme riski yüksektir (bkz. bölüm 4.4).

STRIBILD klinik çalışmalarında 144 haftada STRIBILD grubunda (n = 701) 13 gönüllü (%1,9) ve ATV/r+FTC/TDF grubunda (n = 355) 8 gönüllü (%2,3) renal advers reaksiyon nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Bunlar arasında STRIBILD grubunda 7 gönüllü ve ATV/r+FTC/TDF grubunda 1 gönüllü ilk 48 haftada bırakmıştır. STRIBILD ile görülen renal advers reaksiyonların türü daha öncesi tenofovir disoproksil fumarat ile görülenlerle tutarlıdır. STRIBILD alan dört gönüllü (%0,6) proksimal tübülopati ile tutarlı laboratuvar bulguları geliştirmiş ve bunlar ilk 48 haftada STRIBILD tedavisinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır. 48. Hafta ile 144. Hafta arasında başka proksimal renal tübüler disfonksiyon olguları rapor edilmemiştir. Dört gönüllüden ikisinde başlangıçta böbrek bozukluğu (tahmini kreatinin klerensi 70 ml/dak.'dan düşük) vardır. Proksimal tübülopati bulgusu olan bu 4 gönüllüdeki laboratuvar bulguları STRIBILD kesilince klinik sonuçlara yol açmadan iyiye gitmiş fakat gönüllülerin hepsinde tamamen düzelmemiştir. ATV/r+FTC/TDF alan üç gönüllü

(%0,8) proksimal renal tübüler disfonksiyon ile tutarlı laboratuvar bulguları geliştirmiş ve bunlar ilk 96 haftada ATV/r+FTC/TDF tedavisinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Renal glomerüler fonksiyonu etkilemeksizin kreatinin tübüler sekresyonun inhibisyonu nedeniyle, STRIBILD'in kobisistat bileşeninin tahmini kreatinin klerensini düşürdüğü gösterilmiştir. GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 çalışmalarında, tahmini kreatinin klerensi STRIBILD tedavisinin erken aşamalarında gözlenmiş ve daha sonra stabilize olmuştur. 48 haftalık tedavi sonrasında Cockcroft-Gault yöntemine göre tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) ortalama değişiklik, STRIBILD için  $-14.0 \pm 16,6$  ml/dak; EFV/FTC/TDF için  $-1,9 \pm 17,9$  ml/dak ve ATV/r+FTC/TDF için  $-9,8 \pm 19,4$  ml/dak'dır.

#### *Didanozinle etkileşim*

STRIBILD diğer antiretroviral ajanlarla birlikte verilemez. Ancak, daha önce didanozin alan veya STRIBILD alırken kesip didanozin içeren bir rejime geçen hastalarda STRIBILD başlanması durumunda kısa bir süre ölçülebilir didanozin ve tenofovir düzeyleri görülebilir. Didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olarak didanozine bağlı advers reaksiyon riskini arttırabileceği için, tenofovir disoproksil fumarat ile didanozinin birlikte uygulanması  nerilmediğini dikkate alınız (bkz. bölüm 4.5). Bazen  l mc l olan pankreatit ve laktik asidoz vakaları seyrek olarak rapor edilmiştir.

#### *Metabolik parametreler*

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığı ve ayrıca kan lipidleri ve kan glikozu düzeyleri yükselebilir (bkz. bölüm 4.4).

#### *İmmün Reaktivasyon Sendromu*

KART başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Ayrıca, otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### *Osteonekroz*

Osteonekroz vakaları özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya KART'a uzun süreli maruziyeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklara ilişkin güvenlilik verileri yetersizdir. STRIBILD bu popülasyonda önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

#### Diğer  zel popülasyonlar

##### Yaşlılar

STRIBILD, 65 yaşın üzerindeki hastalarda incelenmemiştir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması daha olasıdır, bu nedenle yaşlı hastalar STRIBILD ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

##### Böbrek bozukluğu olan hastalar

Tenofovir disoproksil fumarat renal toksisiteye neden olabileceğinden, STRIBILD ile tedavi edilen ve böbrek bozukluğu bulunan hastalarda renal fonksiyonun yakından izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri HIV ile enfekte ve HBV ile koenfekte olan hastalarda, tedavinin kesilmesinden sonra hepatitle ilgili klinik kanıtlar ve laboratuvar kanıtları ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4).

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı olduğu takdirde, hasta toksisite kanıtı açısından izlenmeli (bkz. bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

STRIBILD doz aşımı için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Elvitegravir ve kobisistat plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, elvitegravir ve kobisistatın hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir. Emtrisitabin dozunun en fazla %30'u ile tenofovir dozunun yaklaşık %10'u hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Emtrisitabin veya tenofovirin peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral; HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar.

ATC kodu: J05AR09

#### Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Elvitegravir, HIV-1 integrazın sarmal aktarım inhibitörüdür ve viral replikasyon için gerekli bir HIV-1 kodlu enzimdir. İntegrazın inhibisyonu, HIV-1 DNA'sının konak genomik DNA'sına entegrasyonunu önleyerek HIV-1 provirüs oluşumunu ve viral enfeksiyonun yayılmasını engeller. Elvitegravir insan topoizomerazları I veya II'yi inhibe etmez.

Kobisistat CYP3A alt ailesine ait seçici, mekanizma bazlı bir sitokrom P450 inhibitörüdür. CYP3A aracılı metabolizmanın kobisistat tarafından inhibisyonu, biyoyararlanımın sınırlı olduğu ve yarı ömrün CYP3A'ya bağlı metabolizma ile kısaltıldığı durumlarda elvitegravir gibi CYP3A substratlarının sistemik maruziyetini artırır.

Emtrisitabin, sitidinin bir nükleozid analogudur. Tenofovir disoproksil fumarat, *in vivo* olarak adenozin monofosfatın bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan tenofovire dönüştürülür. Emtrisitabin ve tenofovir insan immün yetmezlik virüsüne (HIV-1 ve HIV-2) ve hepatit B virüsüne karşı spesifik aktivite gösterir.

Emtrisitabin ve tenofovir, sellüler enzimlerle fosforile edilerek, sırasıyla emtrisitabin trifosfat ve tenofovir difosfatı oluşturur. *İn vitro* çalışmalar, emtrisitabin ve tenofovirin hücrelerde birleştirildiğinde tamamen fosforile edilebildiğini göstermiştir. Emtrisitabin trifosfat ve

tenofovir difosfat, HIV-1 revers transkriptazı rekabetçi bir şekilde inhibe ederek, DNA zincirinin sonlandırılmasına neden olur.

Emtrisitabin trifosfat ve tenofovir difosfat memeli DNA polimerazlarının zayıf inhibitörleridir ve *in vivo* ve *in vitro* olarak mitokondriyal toksisiteye ilişkin bir kanıtla rastlanmamıştır.

#### *In vitro* antiviral aktivite

Elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir disoprosil fumaratın iki ilaçlı kombinasyon ve üçlü kombinasyonu hücre kültüründe sinerjistik aktivite göstermiştir. Antiviral sinerji, kobisistat varlığında test edildiğinde elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir için korunmuştur. Bu kombinasyonların hiçbirinde antagonizm gözlenmemiştir.

Elvitegravirin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücrelerinde, monosit/makrofaj hücrelerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirilmiştir ve %50 etkili konsantrasyon (EC<sub>50</sub>) değerleri 0,02 ile 1,7 nM aralığındadır. Elvitegravir, HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F, G ve O'ya karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0,1 ile 1,3 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (0,53 nM EC<sub>50</sub>).

Kobisistat saptanabilir anti-HIV aktivitesine sahip değildir ve elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovirin antiviral etkilerini antagonize etmez veya artırmaz.

Emtrisitabinin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, MAGI-CCR5 hücre dizisinde ve periferik kan mononükleer hücrelerinde değerlendirilmiştir. Emtrisitabin için EC<sub>50</sub> değerleri 0,0013 ile 0,64 mikroM aralığındadır. Emtrisitabin HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0,007 ile 0,075 mikroM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0,007 ile 1,5 mikroM aralığındadır).

Tenofovirin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Tenofovir için EC<sub>50</sub> değerleri 0,04 ile 8,5 mikroM aralığındadır. Tenofovir HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F, G ve O'ya karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0,5 ile 2,2 mikroM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 1,6 ile 5,5 mikroM aralığındadır).

#### Direnç

##### *Hücre kültüründe*

*In vitro* ve revers transkriptazda M184V veya M184I emtrisitabin direnç substitüsyonu veya revers transkriptazda K65R tenofovir direnç substitüsyonu gelişmesi nedeniyle HIV-1 ile enfekte bazı hastalarda emtrisitabine direnç gözlenmiştir. Ayrıca, HIV-1 revers transkriptazda tenofovir disoprosil fumarat tarafından K70E substitüsyonu klinik olarak seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, tenofovir ve lamivudine düşük düzeyde azalmış duyarlılıkla sonuçlanır.

M184V/I substitüsyonuyla ilgili emtrisitabine dirençli virüsler, lamivudine çapraz direnç göstermiştir ancak didanozin, stavudin, tenofovir ve zidovudine duyarlılığı korumuştur. K65R substitüsyonu abakavir, stavudin veya didanozin ile de seçilebilir ve bu ajanlar artı lamivudin, emtrisitabin ve tenofovirle karşı azalmış duyarlılığa yol açar. K65R substitüsyonu barındıran HIV-1'li hastalarda tenofovir disoprosil fumarattan kaçınılmalıdır.

M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonu içeren üç veya daha fazla timidin analoguyla ilişkili mutasyon (TAM) gösteren HIV-1 enfeksiyonlu hastalar tenofovir disoproksil fumarata karşı azalmış duyarlılık göstermiştir.

Hücre kültüründe elvitegravire karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları seçilmiştir. Elvitegravire karşı azalmış duyarlılık, yaygın olarak T66I, E92Q ve Q148R integras mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Hücre kültürü seçiminde gözlenen ilave integras mutasyonları H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ve R263K'yi içermiştir. Raltegravir seçimli substitüsyonlar T66A/K, Q148H/K ve N155H olan HIV-1 elvitegravire çapraz direnç göstermiştir. Raltegravir/elvitegravir için primer mutasyonlar dolutegravirin *in vitro* duyarlılığını tek mutasyonlar olarak etkilememektedir ve sekonder mutasyonların ilave varlığı (Q148 dışında) da bölgesel yönlendirilmiş mutantlar ile yapılan deneylerde anlamlı kat değişiklikleri ile sonuçlanmaz.

Antiviral aktivitesi olmadığı için, HIV-1'de kobisistata *in vitro* direnç gelişimi gösterilememektedir.

Elvitegravire dirençli HIV-1 izolatların çoğu ile raltegravir arasında ve emtrisitabine dirençli izolatlarla lamivudin arasında önemli çapraz direnç gözlenmiştir. STRIBILD tedavisi başarısız olan ve tedaviyle ortaya çıkan STRIBILD direnci substitüsyonları olan HIV 1 bulunan hastalar tüm PI'lere, NNRTI'lere ve diğer birçok NRTI'ye duyarlı kalan bir virüsü barındırmıştır.

#### *Daha Önce Tedavi Görmemiş Hastalarda*

GS-US236-0102 ve GS-US236-0103 Faz 3 çalışmalarında 144. Haftaya kadar STRIBILD alan daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastaların havuzlanmış analizinde, doğrulanmış virolojik başarısızlık görülen veya virolojik başarısızlıkta, 48. Haftada, 96. Haftada, 144. Haftada veya çalışma ilacını erken bırakma sırasında HIV-1 RNA değeri > 400 kopya/ml tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatlarında genotipleme işlemi yapılmıştır. 144. Hafta itibarıyla, eşleştirilmiş başlangıç ve STRIBILD tedavi başarısızlığı izolatlarından elde edilen değerlendirilebilir genotipik verilere sahip 42 gönüllünün 18'inde bir veya daha fazla primer elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovir direnciyle ilişkili substitüsyon gelişimi gözlenmiştir (%2,6; 18/701 gönüllü). Viral direnç görülen 18 hasta içinde 13 direnç olayı tedavinin 48. Haftasında, 3'ü 48. ile 96. Hafta arasında ve 2'si de 96. ile 144. Hafta arasında meydana gelmiştir. Ortaya çıkan substitüsyonlar revers transkriptazda M184V/I (n = 17) ve K65R (n = 5) ile E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) ve T97A (n = 1) olmuştur. İntegrasda, her biri tek vakada olmak üzere primer INSTI direnç substitüsyonuna ek olarak gelişen diğer integras substitüsyonları H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q ve G163R'dir. Elvitegravire direnç substitüsyonları geliştiren hastaların çoğu hem emtrisitabine hem de elvitegravire direnç substitüsyonları geliştirmiştir. Direnç analizi popülasyonundaki hastalardan alınan izolatların fenotipik analizinde, 13 (%31) hastada elvitegravire azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları vardır, 17 (%40) hastada emtrisitabine azalmış duyarlılık ve 2 (%5) hastada tenofovir azalmış duyarlılık vardır.

GS-US-236-0103 çalışmasında, STRIBILD ile tedavi edilen 27 hastada başlangıçta revers transkriptazda NNRTI ile ilişkili K103N substitüsyonu ile HIV-1 vardır ve genel popülasyonla (%78) benzer virolojik başarı elde etmiştir (ve HIV-1'lerinde elvitegravir, emtrisitabin veya 144. Haftada %82) tenofovir direnç ortaya çıkmamıştır.

#### *Virolojik olarak baskılanmış hastalarda*

Ritonavir takviyeli proteaz inhibitörü (PI+RTV) (GS-US-236-0115 Çalışması), NNRTI (GS-US-236-0121 Çalışması) veya raltegravir (RAL) (GS-US-236-0123 Çalışması) içeren bir

rejimden geçiş yapmış virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan klinik çalışmalarda Stribild'e karşı yeni ortaya çıkan bir direnç tanımlanmamıştır.

Bu alışmalardaki Stribild'e geçen 20 hastanın ilk antiretroviral tedaviye başlama öncesinde geçmiş genotiplerinde NNRTI ile ilişkili K103N substitüsyonu bulunmaktadır. Bu 20 hastanın 18'i 48 haftaya kadar virolojik baskılanmayı korumuştur. Protokol ihlali nedeniyle geçmişte K103N substitüsyonları olan iki hasta HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ile çalışmayı erken bırakmıştır.

#### Klinik deneyim

STRIBILD'in etkinliği, daha önce tedavi görmemiş, HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalarda (n=1408) gerçekleştirilen 2 randomize, çift kör, aktif kontrollü, Faz 3 alışmasından (GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103) elde edilen 144 haftalık verilerin analizini temel almaktadır. HIV-1 ile enfekte virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda STRIBILD 'in etkililiği iki randomize, açık etiketli çalışmadan (GS-US-236-0115 ve GS-US-236-0121 alışmaları) ve tek gruplu açık etiketli bir çalışmadan (GS-US-236-0123 alışması) elde edilen 48 haftalık verilerin analizini temel almaktadır (n = 910; STRIBILD alan 628).

Daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalarda GS-US-236-0102 alışmasında, HIV-1 ile enfekte olan ve daha önce antiretroviral tedavi görmemiş yetişkin hastalara günde bir kez STRIBILD tedavisi veya günde bir kez efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (EFV/FTC/TDF) sabit doz kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. GS-US-236-0103 alışmasında, HIV-1 ile enfekte olan ve daha önce antiretroviral tedavi görmemiş yetişkin hastalara günde bir kez STRIBILD tedavisi veya ritonavir takviyeli atazanavir (ATV/r) artı emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (FTC/TDF) sabit doz kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Her iki çalışma için 48. haftada virolojik cevap oranı her iki tedavi kolunda değerlendirilmiştir. Virolojik cevap, saptanamayan viral yük (<50 HIV-1 RNA kopya/ml) elde edilmesi olarak tanımlanmıştır.

GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 alışmaları için 48. Haftada başlangıç özellikleri ve tedavi sonuçları sırasıyla Tablo 4 ve 5'te sunulmaktadır.

**Tablo 3: GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 çalışmalarında daha önce antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkin gönüllülerin demografik ve başlangıç özellikleri**

	GS-US-236-0102 alışması		GS-US-236-0103 alışması	
	STRIBILD n=348	EFV/FTC/TDF n=352	STRIBILD n=353	ATV/r + FTC/TDF n=355
<b>Demografik özellikler</b>				

Ortalama yaş, yıl (aralık)	38.0 (18-67)	38.0 (19-72)
Cinsiyet		
Erkek	%89	%90
Kadın	%11	%10
Etnik köken		
Beyaz	%63	%74
Siyah/Afrikalı Amerikalı	%28	%17
Asyalı	%2	%5
Diğer	%7	%4
<b>Başlangıç hastalık özellikleri<sup>a</sup></b>		
Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA (aralık) log <sub>10</sub> kopya/ml	4,8 (2,6-6,5)	4,8 (1,7-6,6)
Viral yükü > 100,000 kopya/ml olan gönüllülerin yüzdesi	33	40
Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı (aralık), x 10 <sup>6</sup> hücre/l	386 (3-1348)	370 (5-1132)
CD4+ hücre sayımı < 200 hücre/mm <sup>3</sup> olan gönüllülerin yüzdesi	13	13

<sup>a</sup> Hastalar her iki çalışmada başlangıç HIV-1 RNA değerlerine göre tabakalandırılmıştır.

**Tablo 4: GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 çalışmalarında 48. Haftada (anlık analiz)<sup>a</sup> ve 144. Haftada randomize tedavinin virolojik sonuçları<sup>b</sup>**

	48. Hafta				144. Hafta			
	GS-US-236-0102 Çalışması		GS-US-236-0103 Çalışması		GS-US-236-0102 Çalışması		GS-US-236-0103 Çalışması	
	STRIBI LD n = 348	EFV/ FTC/T DF n = 35 2	STRIBI ILD n = 35 3	ATV/r + FTC/ TDF n = 355	STRIBI LD n = 348	EFV/ FTC/T DF n = 352	STRIBI LD n = 353	ATV/r + FTC/ TDF n = 355
<b>Virolojik başarı</b> HIV-1 RNA < 50 kopya/ml	%88	%84	%90	%87	%80	%75	%78	%75
Tedavi farkı	%3,6 (%95 CI = -%1,6, %8,8)		3.0% (%95 CI = -%1,9%, 7,8)		%4,9 (%95 CI = -%1,3, %11,1)		%3,1 (%95 CI = -%3,2, %9,4)	
<b>Virolojik başarısızlık<sup>c</sup></b>	%7	%7	%5	%5	%7	%10	%8	%7
<b>48. veya 144. Hafta penceresinde virolojik veri yok</b>								



AE veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar <sup>d</sup>	%3	%5	%3	%5	%6	%8	%6	%8
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/ml <sup>e</sup>	%2	%3	%2	%3	%5	%7	%8	%9
Pencere sırasında eksik verisi olan ancak çalışma ilacını alanlar	%0	%0	%0	%0	%1	%0	%1	%1

- a. 48. Hafta penceresi 309. Gün ile 378. Gün (dahil olarak) arasındadır.
- b. 144. Hafta penceresi 967. Gün ile 1,050. Gün (dahil olarak) arasındadır.
- c. 48. Hafta veya 144. Hafta penceresinde  $\geq 50$  kopya/ml değerine sahip gönüllüleri, etkinlik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan gönüllüleri, advers olay, ölüm veya etkinlik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan gönüllüleri ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri  $\geq 50$  kopya/ml olan gönüllüleri kapsamaktadır.
- d. Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. Günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında advers olay veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.
- e. Advers olay, ölüm veya etkinlik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememesi vb.) tedaviyi bırakan gönüllüleri kapsamaktadır.

STRIBILD, efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ile karşılaştırıldığında ve atazanavir/ritonavir + emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ile karşılaştırıldığında < 50 kopya/ml HIV-1 RNA değerine ulaşma noninferiyorite kriterini karşılamıştır.

GS-US-236-0102 Çalışmasında, 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 239 hücre/mm<sup>3</sup>'tür; EFV/FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 206 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. 144. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 321 hücre/mm<sup>3</sup>'tür; EFV/FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 300 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. GS-US-236-0103 Çalışmasında, 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 207 hücre/mm<sup>3</sup>'tür; ATV/r+FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 211 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. 144. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 280 hücre/mm<sup>3</sup>'tür; ATV/r+FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 293 hücre/mm<sup>3</sup>'tür.

Virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile enfekte hastalar

GS-US-236-0115 Çalışmasında ve GS-US-236-012 Çalışmasında hastaların virolojik başarısızlık geçmişi olmadan birinci veya ikinci antiretroviral rejimlerini alıyor olması, STRIBILD'in antiretroviral bileşenlerine güncel veya geçmiş direnç hikayesi olmaması ve tarama öncesinde en az altı aydır FTC/TDF ile kombinasyon halinde PI+RTV veya NNRTI tedavisiyle (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL) baskılanmış olması gerekli görülmüştür. Hastalar 48 hafta süreyle STRIBILD 'e geçmek veya başlangıç antiretroviral rejimlerinde (SBR) kalmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. GS US 236 0115 Çalışmasındaki virolojik başarı oranları: STRIBILD %93,8 (272 / 290 hasta); SBR %87,1 (121 / 139 hasta). 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 40 hücre/mm<sup>3</sup>'tür, PI+RTV+FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 32 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. GS-US-236-0121 Çalışmasındaki virolojik başarı oranları: STRIBILD %93,4 (271 / 290 hasta) ve SBR %88,1 (126 / 143 hasta). 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 56 hücre/mm<sup>3</sup>'tür, NNRTI+FTC/TDF ile tedavi edilen hastalarda ise 58 hücre/mm<sup>3</sup>'tür.

GS-US-236-0123 Çalışmasında, hastaların ilk antiretroviral rejim olarak en az altı ay sadece FTC/TDF ile kombinasyon halinde RAL almış olması gerekli görülmüştür. Hastaların çalışmaya giriş öncesinde en az altı aydır stabil olarak baskılanmış olması, STRIBILD'in antiretroviral bileşenlerine güncel veya geçmiş direnç hikayesi olmaması ve taramada HIV 1 RNA < 50 kopya/mL olması gerekli görülmüştür. En az bir STRIBILD dozu alan 48 hastanın tümü 48. Haftaya kadar baskılanmış (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL) olarak kalmıştır. 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış 23 hücre/mm<sup>3</sup>'tür.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim

HIV-1 ile enfekte gönüllülerde gıdayla birlikte STRIBILD oral uygulamasının ardından, elvitegravir pik plazma konsantrasyonları dozdan 4 saat sonra; kobisistat için dozdan 3 saat sonra; emtrisitabin için dozdan 3 saat sonra ve tenofovir için tenofovir disoproksil fumaratın hızlı dönüşümünün ardından 2 saat sonra gözlenmiştir. HIV-1 ile enfekte gönüllülerde STRIBILD çoklu dozlarından sonra kararlı durum ortalama C<sub>maks</sub>, EAA<sub>tau</sub> ve C<sub>min</sub> (ortalama ± SD) değerleri elvitegravir için sırasıyla 1,7 ± 0,39 mcg/ml, 23 ± 7,5 mcg•sa/ml ve 0,45 ± 0,26 mcg/ml'dir; bu değerler ~ 10 inhibitör oranı sağlamıştır (C<sub>min</sub> oranı: doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilen IC<sub>95</sub>). İlgili kararlı durum ortalama C<sub>maks</sub>, EAA<sub>tau</sub> ve C<sub>min</sub> (ortalama ± SD) değerleri kobisistat için 1,1 ± 0,40 mcg/ml, 8,3 ± 3,8 mcg•sa/ml ve 0,05 ± 0,13 mcg/ml; emtrisitabin için 1,9 ± 0,5 mcg/ml, 13 ± 4,5 mcg•sa/ml ve 0,14 ± 0,25 µg/ml; tenofovir için 0,45 ± 0,16 mcg/ml, 4,4 ± 2,2 mcg•sa/ml ve 0,1 ± 0,08 mcg/ml'dir.

Açlık koşullarına göre, STRIBILD'nın hafif bir öğünle (~373 kcal, %20 yağ) veya yüksek yağ içerikli bir öğünle (~800 kcal, %50 yağ) birlikte uygulanması, elvitegravir ve tenofovir maruziyetinde artışa neden olmuştur. Elvitegravir için C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri hafif öğünle sırasıyla %22 ve %36 artmış; yüksek yağ içerikli öğünle ise %56 ve %91 artmıştır. Tenofovirin C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri hafif öğünle sırasıyla %20 ve %25 artarken C<sub>maks</sub> değeri etkilenmemiştir ve EAA değeri yüksek yağ içerikli öğünle %25 artmıştır. Kobisistat maruziyetleri hafif öğünle etkilenmemiştir ve yüksek yağ içerikli öğünle C<sub>maks</sub> ve EAA değerlerinde sırasıyla %24 ve %18'lik hafif bir düşüş görülmekle birlikte, elvitegravir üzerindeki farmakokinetik arttırıcı etkisinde farklılık gözlenmemiştir. Emtrisitabin maruziyetleri hafif veya yüksek yağ içerikli öğünden etkilenmemiştir.

#### Dağılım

Elvitegravir insan plazma proteinlerine %98-99 oranında bağlanır ve bağlanma 1 ng/ml ile 1,600 ng/ml aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Ortalama plazma/kandaki ilaç konsantrasyonu oranı 1,37'dir. Kobisistat insan plazma proteinlerine %97-98 oranında bağlanır ve ortalama plazma/kandaki ilaç konsantrasyonu oranı 2'dir.

İntravenöz uygulama sonrasında emtrisitabinin ve tenofovirin dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 1,400 ml/kg ve 800 ml/kg'dır. Emtrisitabin veya tenofovir disoprosil fumaratın oral yoldan uygulanmasından sonra, emtrisitabin ve tenofovir vücutta geniş ölçüde dağıtılır. Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi <%4'tür ve 0,02 ila 200 mcg/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Pik plazma konsantrasyonunda, ortalama plazma/kandaki ilaç konsantrasyonu oranı ~ 1.0'dır ve ortalama meni/plazma ilaç konsantrasyonu oranı ~ 4,0'dır. 0.01 ila 25 mcg/ml tenofovir konsantrasyonu aralığında tenofovirin, plazma veya serum proteinine *in vitro* protein bağlanması sırasıyla %0,7 ve 7,2'den daha azdır.

### Biyotransformasyon

Elvitegravir CYP3A tarafından (majör yol) oksidatif metabolizmaya uğrar ve UGT1A1/3 enzimleri tarafından (minör yol) glukuronidasyona uğrar. Takviyeli [<sup>14</sup>C]elvitegravirin oral yoldan uygulanmasından sonra, elvitegravir plazmadaki baskın türdür ve dolaşımdaki radyoaktivitenin ~%94'ünü temsil eder. Aromatik ve alifatik hidroksilasyon veya glukuronidasyon metabolitleri çok düşük düzeylerde bulunmaktadır, önemli ölçüde düşük anti-HIV aktivitesi gösterir ve elvitegravirin genel antiviral aktivitesine katkıda bulunmaz.

Kobisistat CYP3A ve/veya CYP2D6 aracılı oksidasyon yoluyla metabolize edilir ve glukuronidasyona uğramaz. [<sup>14</sup>C]Kobisistatın oral yoldan uygulanmasından sonra, plazmada bulunan dolaşımdaki radyoaktivitenin %99'u değişmemiş kobisistattır.

*In vitro* çalışmalar, emtrisitabinin insan CYP450 enzimlerinin inhibitörü olmadığını göstermektedir. [<sup>14</sup>C]Emtrisitabin uygulamasının ardından, idrarda (~ %86) ve dışkıda (~ %14) emtrisitabin dozu tamamen geri kazanılmıştır. Dozun yüzde on üçü, idrarda üç varsayılan metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin biyotransformasyonu, tiyol parçacığının 3'-sülfoksit diastereomer (dozun ~ %9'u) oluşturacak şekilde oksidasyonunu ve 2'-O-glukuronid (dozun ~ %4'ü) oluşturacak şekilde glukuronik asitle konjugasyonu kapsamaktadır. Başka bir metabolit tanımlanamamıştır.

*In vitro* çalışmalarda, tenofovir disoprosil fumaratın ve tenofovirin CYP450 enzimlerine yönelik substratlar olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, *in vivo* gözlenenden önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda (yaklaşık 300 kat), tenofovir, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 veya CYP1A1/2) herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir. Tenofovir disoprosil fumaratın, CYP1A1/2 substrat metabolizmasında küçük (%6) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın gözlemlendiği CYP1A1/2 dışında, herhangi bir CYP450 izoformu üzerinde etkisi olmamıştır.

### Eliminasyon

[<sup>14</sup>C]Elvitegravir/ritonavirin oral yoldan uygulanmasının ardından, elvitegravirin hepatobiliyer atılımıyla tutarlı olarak dozun %94,8'i dışkıda geri kazanılmıştır; uygulanan dozun %6,7'si idrarda geri kazanılmıştır. STRIBILD uygulamasından sonra elvitegravirin medyan terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 12,9 saattir.

[<sup>14</sup>C]Kobisistatin oral yoldan uygulanmasının ardından, dozun sırasıyla %86'sı ve %8,2'si dışkıda ve idrarda geri kazanılmıştır. STRIBILD uygulamasından sonra kobisistatin medyan terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 3,5 saattir ve ilgili kobisistat maruziyetleri, elvitegravir C<sub>min</sub> değerinin doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilmiş IC<sub>95</sub> değerinden yaklaşık 10 kat yüksek olmasını sağlar.

Emtrisitabin esasen böbrekler tarafından atılır; dozun tam geri kazanımı idrar (yaklaşık %86) ve dışkı (yaklaşık %14) yoluyla gerçekleşir. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin sistemik klerensi yaklaşık 307 ml/dak.'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir.

Tenofovir hem filtrasyon hem de aktif tübüler taşıma sistemi (insan organik anyon taşıyıcısı [hOAT1]) ile esasen böbreklerden atılır; intravenöz uygulama sonrasında idrarda atılan dozun yaklaşık %70-80'i değişmemiş haldedir. Tenofovirin belirgin klerens ortalaması yaklaşık 307 ml/dak.'dır. Renal klerensin ise yaklaşık 210 ml/dak. olduğu tahmin edilmektedir ve glomerüler filtrasyon hızından fazladır. Bu da aktif tübüler sekresyonun tenofovir eliminasyonunun önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Oral uygulamadan sonra, tenofovirin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Yaşlılar

Elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetiği yaşlılarda (65 yaş üstü) tam olarak değerlendirilmemiştir.

### Cinsiyet

Kobisistat takviyeli elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir disoprosil fumarat için cinsiyete bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

### Etnik köken

Kobisistat takviyeli elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir disoprosil fumarat için etnik kökene bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

### Pediyatrik popülasyon

Elvitegravirin veya kobisistatin pediyatrik gönüllülerdeki farmakokinetiği tam olarak belirlenmemiştir. Genel olarak elvitegravirin pediyatrik hastalardaki (12 ila < 18 yaş) farmakokinetiği ve emtrisitabinin çocuklardaki (4 ay ila 18 yaş) farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzerdir. Oral günlük tenofovir disoprosil fumarat 300 mg (tablet) dozu alan 8 pediyatrik hastada (12 ila < 18 yaş) elde edilen tenofovir maruziyeti, günde bir kez 300 mg dozu uygulanan yetişkinlerdeki maruziyete benzerdir.

### Böbrek bozukluğu

Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan düşük) olan HIV-1 ile enfekte olmayan gönüllülerde kobisistat takviyeli elvitegravirin farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan gönüllülerle sağlıklı gönüllüler arasında elvitegravir veya kobisistat farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalar için elvitegravir veya kobisistat dozaj ayarlaması gerekmez. Emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetiği böbrek bozukluğu olan gönüllülerde değişir. Kreatinin klerensi 50 ml/dak. değerinden düşük olan veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan gönüllülerde emtrisitabin ve tenofovirin C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri artmıştır [bkz. bölüm 4.4].

### Karaciğer bozukluğu

Elvitegravir ve kobisistat esasen karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Orta şiddette karaciğer bozukluğu olan HIV-1 ile enfekte olmayan gönüllülerde kobisistat takviyeli elvitegravirin farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Orta şiddette bozukluğu olan gönüllülerle sağlıklı gönüllüler arasında elvitegravir veya kobisistat farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için elvitegravir veya kobisistat dozaj ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer bozukluğunun elvitegravir veya kobisistat farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde araştırılmamıştır; ancak, emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer bozukluğunun etkisi sınırlı olmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat dozunun ayarlanması gerekmez.

### Hepatit B ve/veya Hepatit C Virüsü Koenfeksiyonu

Emtrisitabin ve tenofovir DF'nin farmakokinetiği hepatit B ve/veya C virüsüyle koenfekte hastalarda tam olarak değerlendirilmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden (n=24) elde edilen sınırlı veriler hepatit B ve/veya C virüsü enfeksiyonunun takviyeli elvitegravir maruziyetini klinik olarak anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir.

### Gebelik ve doğum sonrası

İleriye dönük bir çalışmanın (IMPAACT P1026s) bildirilen sonuçlarında, gebelik esnasında kobisistat ve elvitegravir içeren rejimler ile tedavinin, düşük elvitegravir ve kobisistat maruziyetlerine yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5: IMPAACT P1026s çalışmasında gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylarında kobisistat ve elvitegravir içeren rejimler alan kadınlardan elde edilen farmakokinetik parametrelerde eşleştirilmiş doğum sonrası verilere göre farklar**

Eşleştirilmiş post-partum verilerde karşılaştırma, n	Elvitegravirin farmakokinetik parametrelerinde ortalama % değişiklik <sup>a</sup>			Kobisistatın farmakokinetik parametrelerinde ortalama % değişiklik <sup>a</sup>		
	EAA <sub>24</sub>	C <sub>maks</sub>	C <sub>24</sub>	EAA <sub>24</sub>	C <sub>maks</sub>	C <sub>24</sub>
<b>2T/PP, n = 14</b>	↓ %24 <sup>b</sup>	↓ %8	↓ %81 <sup>b</sup>	↓ %44 <sup>b</sup>	↓ %28 <sup>b</sup>	↓ %60 <sup>b</sup>
<b>3T/PP, n = 24</b>	↓ %44 <sup>b</sup>	↓ %28 <sup>b</sup>	↓ %89 <sup>b</sup>	↓ %59 <sup>b</sup>	↓ %38 <sup>b</sup>	↓ %76 <sup>b</sup>

2T = ikinci trimester; 3T = üçüncü trimester; PP =postpartum

a eşleştirilmiş karşılaştırma

b P<0.10 postpartum verileri ile karşılaştırma

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik veriler**

Bir *in vitro* bakteriyel mutajenisite testinde (Ames testi) elvitegravir negatif sonuç vermiştir ve 2000 mg/kg'a kadar dozlar için bir *in vivo* sıçan mikronükleus miktar tayininde negatif sonuç vermiştir. Bir *in vitro* kromozomal aberasyon testinde, elvitegravir metabolik aktivasyonla negatif sonuç vermiştir; ancak, aktivasyon olmaksızın belirsiz bir cevap gözlenmiştir.

Kobisistat, geleneksel genotoksisite miktar tayinlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır. *Ex-vivo* tavşan çalışmaları ve *in vivo* köpek çalışmaları, kobisistatın QT uzaması potansiyelinin düşük olduğunu ve önerilen 150 mg günlük doz değerindeki insan maruziyetinden en az 11 kat yüksek konsantrasyonlarda PR aralığını biraz uzatabileceğini ve

sol ventriküler fonksiyonu azaltabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.1 Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler). 35 sağlıklı gönüllüyü kapsayan insan klinik çalışmasında, başlangıçta ve en az 15 gün süreyle günde bir kez 150 mg kobisistat uygulaması sonrasında çekilen ekokardiyogramlar, sol ventriküler fonksiyonda klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Sıçan ve tavşanlar üzerindeki kobisistat ile üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, doğurganlık, gebelik veya fetal parametreler üzerinde bir etki sergilememiştir. Ancak, sıçanlarda 125 mg/kg/gün düzeyinde postimplantasyon kayıplarında artışlar ve maternal vücut ağırlığında önemli azalmalar ile ilişkili düşük fetal ağırlıklar gözlenmiştir.

Elvitegravir ve kobisistat ile yapılan uzun süreli oral karsinojenisite çalışmalarında farelerde ve sıçanlarda herhangi bir karsinojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ile üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı emtrisitabin verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ile üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı tenofovir disoproksil fumarat verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik maruziyet düzeylerine eşit veya daha üzerinde ve klinik kullanım ile olası ilgili maruziyet düzeylerinde sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarındaki bulgular böbrek ve kemiklerde değişimler ve serum fosfat konsantrasyonunda bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kemik toksisitesi tanısı osteomalazi (maymunlarda) ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (sıçanlar ve köpekler) şeklinde koyulmuştur. Sıçan ve tavşanlar üzerindeki üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, doğurganlık, gebelik veya fetal parametreler üzerinde bir etki sergilememiştir. Ancak, tenofovir disoproksil fumarat, peri-post natal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda yavruların yaşanabilirlik indeksini ve ağırlığını azaltmıştır.

Etkin maddeler elvitegravir, kobisistat ve tenofovir disoproksil fumarat çevrede kalıcıdır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

*Tablet çekirdeği:*

Kroskarmelloz sodyum  
Hidroksipropil selüloz  
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen laktoz)  
Magnezyum stearat  
Mikrokristalin selüloz  
Silikon dioksit  
Sodyum lauril sülfat

*Kaplama maddesi:* İndigo karmin alüminyum lake (E132)

Polietilen glikol  
Kısmen hidrolize polivinil alkol () (E1203)  
Talk (E553B)  
Titanyum dioksit (E171)  
Sarı demir oksit (E172)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Uygulanamaz

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayın. Şişeyi sıkıca kapalı olarak saklayın.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 film kaplı tablet ve bir silika jel desikan içeren, polipropilen çocuk emniyetli kapağı olan yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 30 film kaplı tablet içeren kutular ve 90 (30'luk 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular. Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

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

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalajlama ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" uyarınca imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.  
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21  
And Ofis  
34752 Ataşehir, İstanbul  
Tel: 0216 559 03 00  
Faks: 0216 504 87 39

## **8. RUHSAT NUMARASI**

135/86

## **9. RUHSATIN İLK VERİLİŞ/YENİLENME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2013

## **10. KUB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.....