

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENVOYA® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 150 mg elvitegravir, 150 mg kobisistat, 200 mg emtrisitabin ve 10 mg tenofovir alafenamid (11 mg tenofovir alafenamide fumarata eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak): 60 mg

Kroskarmelloz sodyum: 65.8 mg

Sodyum lauril sülfat: 11.3 mg

İndigo karmin alüminyum lake (E132): 0.4 mg

Sarı demir oksit (E172): 0.2 mg

Diğer yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "510" yazan, 19 mm x 8.5 mm boyutunda, yeşil renkte, kapsül şekilli, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GENVOYA, integras inhibitörü sınıfına, emtrisitabine ve tenofovire karşı bilinen dirençle ilişkili mutasyonu bulunmayan erişkin ve adolesanlardaki (vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12

yaş ve üzeri) insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

GENVOYA, yetişkinler ve vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri adolesanlarda günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınan bir tablettir.

Hasta, bir GENVOYA dozunu almayı unutmuş ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 18 saat içinde hatırlamışsa, unuttuğu bu GENVOYA dozunu olabildiğince kısa sürede gıdayla birlikte almalı ve normal dozlama planı ile devam etmelidir. Hastanın GENVOYA dozunu unutmasından hatırladığı ana kadar 18 saatten fazla zaman geçmişse hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planıyla tedavisine devam etmelidir.

Eğer hasta GENVOYA'yı aldıktan 1 saat sonra kusarsa, başka bir tablet daha alınmalıdır.

Uygulama şekli

GENVOYA, günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Film kaplı tablet çiğnenmemeli, ezilmemeli ya da bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Tahmini kreatinin klerensi (CrCl) (CrCl)indak. olan erişkin hastalarda veya adolesanlarda (vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri) GENVOYA'nın dozunun ayarlanması gerekmez.

GENVOYA kullanımına ilişkin herhangi bir veri olmadığından, tahmini CrCl'si 30 ml/dak. altına düşmüş hastalarda GENVOYA başlanmamalıdır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Tedavi sırasındaki tahmini kreatinin klerensi 30 ml/dak. altına düşmüş hastalarda GENVOYA tedavisi durdurulmalıdır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta (Child-Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda GENVOYA için doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. GENVOYA, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır; bu nedenle GENVOYA'nın şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından küçük veya vücut ağırlığı 35 kg'dan az olan çocuklarda GENVOYA'nın güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu konuda veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda GENVOYA dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Ciddi veya yaşamı tehdit edebilecek advers reaksiyonlara ya da virolojik yanıtın kaybına ve GENVOYA'ya karşı direnç oluşmasına neden olabileceğinden, GENVOYA'nın aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5):

- Alfa-1 adreno reseptör antagonistleri: alfuzosin
- Antiaritmikler: amiodaron, kinidin
- Antikonvülzanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antimikobakteriyeller: rifampisin
- Ergot türevleri: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- Gastrointestinal motilite ajanları: sisaprid
- Bitkisel ürünler: sarı kantaron (St. John's wort; *Hypericum perforatum*)
- HMG Co-A redüktaz inhibitörleri: lovastatin, simvastatin
- Nöroleptikler: pimozid
- PDE-5 inhibitörleri: pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde kullanımında sildenafil
- Sedatifler/hipnotikler: oral yoldan uygulanan midazolam, triazolam

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.

HIV ve hepatit B veya C virüsü ko-enfeksiyonu olan hastalar

Kronik hepatit B veya C'li hastalarda antiretroviral tedavi şiddetli ve ölümcül olabilen hepatik advers reaksiyon riskini artırır.

HIV-1 ve hepatit C virüsü (HCV) ile koenfekte hastalarda GENVOYA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Tenofovir alafenamid hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkindir fakat bu virüse karşı klinik etkililiği araştırma aşamasındadır ve henüz tam olarak belirlenmemiştir.

HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda GENVOYA tedavisinin sonlandırılması, şiddetli akut hepatit alevlenmelerine neden olabilir. HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastaların GENVOYA tedavisi kesildikten sonra en azından birkaç ay süreyle hem klinik, hem de laboratuvar sonuçlarıyla yakından izlemi gereklidir.

GENVOYA, tenofovir disoproksil (fumarat olarak), lamivudin ve adefovir dipivoksil içeren HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer hastalığı

Önemli bir karaciğer hastalığı olan hastalarda GENVOYA'nın güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Kronik aktif hepatit dahil, karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda kombine antiretroviral tedavi (kART) ile karaciğer işlevlerinde anormallik görülme sıklığında bir artış olabilir ve bu hastaların standart uygulamalarla izlenmeleri gerekir. Eğer bu tür hastalarda, karaciğer hastalığında kötüleşmeye işaret eden bir durumda var ise tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi düşünülmelidir.

Kan lipidleri ve glikozu

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipidleri ve kan glikozu seviyeleri yükselebilir. Bu tür değişiklikler, kısmen, tek başına tedaviye bağlı olabilir (örneğin, kan lipidleri ve proteaz inhibitörleri [PI'ler] seviyelerinde artış) ve kısmen de hastalık kontrolüne ve yaşam tarzına bağlı olabilir. Kan lipidlerinin ve glikozunun izlenmesi için, ortaya konulmuş HIV tedavi talimatlarına referans yapılmaktadır. Lipid ve glikoz seviyesi bozuklukları, klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Mitokondriyal disfonksiyon

Nükleozid ve nükleotid analoglarının, *in vitro* ve *in vivo* olarak, değişik derecelerde mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. İn utero ve/veya postnatal olarak nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyonu bildiren raporlar bulunmaktadır. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu etkiler çoğunlukla geçicidir. Geç başlayan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. HIV negatif olsa bile, in utero olarak nükleozid ve nükleotid analoglarına maruz kalan herhangi bir çocuğun klinik ve laboratuvar izlemi yapılmalı ve ilişkili belirti veya semptomların görölmesi durumunda olası mitokondriyal disfonksiyon açısından tam olarak incelenmelidir. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımıyla ilişkili geçerli ulusal öneri kılavuzlarını etkilemez.

İmmün reaktivasyon sendromu

Emtrisitabin de içeren kART uygulanan HIV ile enfekte hastalarda, immün reaktivasyon sendromu bildirilmiştir. şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kART'ın uygulamaya koyulması sırasında, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, kART başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

İmmün sistemin reaktivasyonu durumunda Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıkların oluşabildiği de bildirilmiştir; ancak otoimmün hastalıkların oluşma zamanı değişkendir ve tedaviye başlandıktan aylar sonra ortaya çıkabilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

GENVOYA 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 immün supresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi dahil) olduğunun düşünölmesine rağmen, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya uzun süreli KART maruziyeti bulunan hastalarda

osteonekroz vakaları rapor edilmiştir. Hastalara eklemlerinde sızı ve ağrı, sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi tavsiye almaları önerilmelidir.

Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid ile dozlama nedeniyle düşük düzeylerde tenofovire kronik maruziyet sonucu potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3)

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

Bazı ilaçlar GENVOYA ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Diğer antiretroviral ürünler

GENVOYA diğer antiretroviral ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Kontrasepsiyon gereklilikleri

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar en az 30 µg etinilestradiol ile progestagen olarak norgestimat içeren bir hormonal kontrasepsiyon yöntemiyle ya da güvenilir alternatif bir doğum kontrol yöntemiyle korunmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 4.6). GENVOYA'nın, norgestimat dışında başka bir progestagen içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemiyle birlikte uygulandığında etkisinin ne olacağı bilinmediğinden, bu tür hormonal kontrasepsiyon yöntemlerinden kaçınılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

GENVOYA 60.8 mg laktoz monohidrat içerir. Bu nedenle galaktoz intoleransı, laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir görülen kalıtsal hastalığı olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GENVOYA diğer antiretroviral ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu nedenle diğer antiretroviral ürünlerle (proteaz inhibitörleri [PI'ler]) ve nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri [NNRTI'ler] dahil) ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sunulmamıştır (bkz. bölüm 4.4). Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

GENVOYA, tenofovir disoproksil (fumarat olarak), lamivudin ve HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan adefovir dipivoksil içeren ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Elvitegravir

Elvitegravir esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir ve CYP3A aktivitesini indükleyen veya inhibe eden ilaçlar elvitegravire maruziyeti etkileyebilir. CYP3A'yı indükleyen ilaçlarla birlikte uygulanması elvitegravirin plazma konsantrasyonlarında düşüşe yol açarak GENVOYA'nın terapötik etkisinin kaybına neden olabilir (bkz. bölüm 4.3: birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar). Elvitegravirin, CYP2C9 ve/veya indüklenebilir uridin difosfat glukoronozil transferaz (UGT) enzimlerini indükleme potansiyeli olabilir ve böylece bu enzimlerin substratlarının plazma konsantrasyonunu düşürebilir.

Kobisistat

Kobisistat, CYP3A'nın güçlü bir mekanizmaya dayalı inhibitörü ve aynı zamanda bir CYP3A substratıdır. Kobisistat ayrıca zayıf bir CYP2D6 inhibitörü olup, düşük bir düzeyde, CYP2D6 tarafından metabolize edilir. CYP3A metabolizmasına çok bağlı olan ve ilk geçiş metabolizması yüksek olan ilaç ürünleri, kobisistatla birlikte uygulandıklarında maruziyette büyük artışlara en yatkın olan ürünlerdir ("Kontrendike eşzamanlı kullanım" bölümüne ve bölüm 4.3'e bakın). CYP3A'yı inhibe eden ilaçlar, kobisistat klerensini azaltarak kobisistat plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. CYP3A metabolizmasına çok bağlı olan ve ilk geçiş metabolizması yüksek olan ilaç ürünleri, kobisistatla birlikte uygulandıklarında maruziyette büyük artışlara en yatkın olan ürünlerdir ("Kontrendike eşzamanlı kullanım" bölümüne ve bölüm 4.3'e bakın). Kobisistat şu taşıyıcıların inhibitörüdür: P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP), organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1 ve OATP1B3. Kobisistatın P-gp, BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3'un substratı olan ilaçların birlikte uygulanması, bu ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artışıyla sonuçlanabilir.

Emtrisitabin

Emtrisitabinle *in vitro* ve klinik farmakokinetik ilaç-ilâç etkileşim çalışmaları, diğer ilaçlarla CYP aracılı etkileşim potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Aktif tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen diğer ilaçlarla birlikte uygulanması emtrisitabinin ve/veya eş zamanlı kullanılan ilaçların konsantrasyonlarını arttırabilir. Renal işlevleri azaltan ilaçlar, emtrisitabinin konsantrasyonunu arttırabilir.

Tenofovir Alafenamid

Tenofovir alafenamid, P-gp ve BCRP tarafından taşınır. P-gp etkinliğini güçlü bir şekilde etkileyen ilaçlar tenofovir alafenamidin emiliminde değişikliklere neden olabilir. Ancak GENVOYA'nın bileşimindeki diğer etkin maddelerden kobisistat ile birlikte kullanıldığında, kobisistat tarafından P-gp'nin neredeyse maksimuma yakın bir şekilde inhibe edilmesi sayesinde, 25 mg dozunda uygulanan tenofovir alafenamid düzeyleriyle karşılaştırılabilir düzeyler sağlanır. Başka bir P-gp inhibitörüyle (örneğin: ketakonazol) kombine kullanımda, GENVOYA uygulanması sonrası elde edilen tenofovir alafenamid düzeylerinde olan artışlardan daha fazla artış beklenmez. GENVOYA ile ksantin oksidaz inhibitörlerinin (örn.

febüksostat) birlikte uygulamasının tenofovire sistemik maruziyeti artırıp artırmayacağı bilinmemektedir. *In vitro* ve klinik farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları, tenofovir alafenamidin diğer ilaçlarla olanlar dahil CYP bağımlı etkileşim potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Tenofovir alafenamid, bir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 inhibitörü değildir. Tenofovir alafenamid *in vitro vivo* olarak CYP3A4'ün bir inhibitörü değildir. Tenofovir alafenamid, bir *in vitro* OATP ve BCRP substratıdır. OATP ve BCRP inhibitörleri arasında siklosporin bulunur.

Birlikte kullanımın kontrendike olduğu ilaçlar

GENVOYA ile primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bazı ilaçların birlikte uygulanması, bu ürünlerin yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Bu durum, ciddi veya yaşamı tehdit eden advers reaksiyonlara yani periferik vazospazm ya da iskemiye (örn., dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin) veya rabdomiyoliz dahil miyopatiye (örn., simvastatin, lovastatin) veya sedasyon ya da respiratuvar depresyonun uzamasına/artmasına (örn., oral yoldan uygulanan midazolam veya triazolam) neden olabilir. GENVOYA ile primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen amiodaron, kinidin, sisaprid, pimozid, alfuzosin ve pulmoner arteriyel hipertansiyon için sildenafil gibi ilaçların birlikte kullanımı kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

GENVOYA ile sarı kantaron (St. John's wort; *Hypericum perforatum*), rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi CYP3A'yı indükleyen bazı ilaçların bir arada kullanımı kobisistat ve elvitegravir plazma konsantrasyonlarında önemli dereelerde azalmalara neden olabilir; bu da terapötik etkinliğin azalması ve direnç gelişimi ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.3).

Diğer etkileşimler:

Kobisistat ve tenofovir alafenamid *in vitro* insan UGT1A1 inhibitörleri değildir. Kobisistat, emtrisitabin veya tenofovir alafenamidin diğer UGT enzimlerinin inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir.

GENVOYA bileşenleri ile birlikte uygulanması olası diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 1'de sıralanmaktadır (artış rasile, düşüş “ ↓ ” ile, değişim olmaması “ ↔ ” ile gösterilmektedir). Burada açıklanan etkileşimler GENVOYA'nın bileşenleriyle (elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid) ayrı ajanlar olarak ve/veya kombinasyon halinde gerçekleştirilen çalışmaları temel almaktadır veya GENVOYA ile görülebilecek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleridir.

Tablo 1: GENVOYA bileşenleri ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C_{maks} , C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|---|---|
| ANTI-İNFEKTİFLER | | |
| Antifungaller | | |
| Ketokonazol (günde iki kez 200 mg) / Elvitegravir (günde bir kez 150 mg) ² | Elvitegravir: EAA: ↑ %48 C_{min} : ↑ %67 C_{maks} : ↔ Ketokonazol ve/veya kobisistat konsantrasyonları GENVOYA ile birlikte uygulamada artabilir. | GENVOYA ile birlikte uygulandığında, maksimum günlük ketokonazol dozu 200 mg/gün değerini aşmamalıdır. Kullanımda dikkatli olunması ve birlikte kullanım durumlarında klinik izlem önerilmektedir. |
| İtrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Kobisistat ile birlikte uygulamada itrakonazol, flukonazol ve posakonazol konsantrasyonları artabilir. GENVOYA ile birlikte uygulamada vorikonazol konsantrasyonları artabilir ya da azalabilir. | GENVOYA ile birlikte uygulandığında klinik izlem gerekir. GENVOYA ile birlikte uygulandığında maksimum günlük itrakonazol dozu 200 mg/gün değerini aşmamalıdır. GENVOYA ile birlikte vorikonazol kullanabilmek için yarar/risk oranının değerlendirilmesi gerekir. |
| Antimikobakteriyeller | | |
| Rifabutin (150 mg iki günde bir) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (günde bir kez 150 mg) | Güçlü bir CYP3A indüktörü olan rifabutin'in birlikte uygulanması, kobisistat ve elvitegravirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecelerde azaltabilir; bu da terapötik etkinlikte azalma ve direnç oluşumuyla sonuçlanabilir. Rifabutin: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ 25-O-desasetil-rifabutin EAA: ↑ % 525 C_{min} : in525ut C_{maks} : ↑ % 384 | GENVOYA ile rifabutin'in birlikte uygulanması önerilmez. Birlikte kullanımları gerekiyorsa, rifabutin'in haftada 3 defa (örn., Pzt. Çarşamba – Cuma) 150 mg dozunda kullanılması önerilir. Desasetil-rifabutin maruziyetinde artış beklendiğinden, rifabutin- ile ilişkili advers reaksiyonlar (nötropeni ve uveit dahil) açısından daha yakın izlem gerekir. Rifabutin'in dozunun daha fazla azaltılması |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|---|--|
| | <p>Elvitegravir: EAA: ↓ % 21 C_{min}: ↓ 67 C_{maks}: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↔ C_{min}: ↓ % 66 C_{maks}: ↔</p> | <p>çalışılmamıştır. Haftada iki defa uygulanan 150 mg'lık dozun optimum rifabutin konsantrasyonunu sağlamayabileceği ve böylece rifamisin direnci ve tedavi başarısızlığına yol açabileceği akılda tutulmalıdır.</p> |
| Anti-hepatit C virüsü ilaçları | | |
| Telaprevir (750 mg günde 3 kez) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) ⁴ | <p>Telaprevir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min}: ↑ % 29 C_{maks}: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↔ C_{min}: ↑ % 232 C_{maks}: ↔</p> | <p>Telaprevirle birlikte uygulamanın, tenofovir alafenamidin hücre içi aktivasyonunu ve klinik antiviral etkililiğini olumsuz yönde etkileme potansiyeli vardır ve bu nedenle, GENVOYA ve telaprevirin birlikte uygulanması önerilmez.</p> |
| Ledipasvir (90 mg günde bir kez) / Sofosbuvir (400 mg günde bir kez) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) ⁴ / Emtrisitabin (200 mg günde bir kez) / Tenofovir Alafenamid (10 mg günde bir kez) | <p>Ledipasvir: EAA: ↑ % 79 C_{min}: ↑ 93 C_{maks}: ↑ 65</p> <p>Sofosbuvir: EAA: ↑ A 47 C_{min}: Uygulanabilir değildir C_{maks}: ↑ % 28</p> <p>Sofosbuvirin metaboliti: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔</p> <p>Sofosbuvirin metaboliti: EAA: ↑ % 48</p> | <p>Ledipasvir/sofosbuvir ve GENVOYA'nın birlikte kullanımında doz ayarlaması gerekmemektedir.</p> |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--------------------------------------|---|---|
| | <p>C_{min}: ↑ 66 C_{maks}: ↔</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min}: ↑ % 46 C_{maks}: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↑ % 53 C_{min}: ↑ 225 C_{maks}: ↔</p> <p>Emtricitabine: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: EAA: ↔ C_{min}: Uygulanabilir değildir C_{max}: ↔</p> | |
| Boseprevir | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. | Boseprevirle birlikte uygulamanın, tenofovir alafenamidin hücre içi aktivasyonunu ve klinik antiviral etkililiğini olumsuz yönde etkileme potansiyeli vardır ve bu nedenle, GENVOYA ve boseprevirin birlikte uygulanması önerilmez. |
| Makrolid grubu antibiyotikler | | |
| Klaritromisin | <p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşimi çalışılmamıştır.</p> <p>GENVOYA ile birlikte kullanıldığında klaritromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir.</p> | Klaritromisin dozlaması, kobisistatın CrCl ve serum kreatinin düzeylerine etkisi dikkate alınarak hastanın CrCl'sine dayanmalıdır (bkz. bölüm 4.8). Kreatinin CrCl'si \geq 60 ml/dak. olan hastalar: |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C_{maks} , C_{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|--|---|
| | | <p>klaritromisin dozunun ayarlanması gerekmez.</p> <p>Kreatinin CrCl'si 30 ml/dak. ile 60 ml/dak. arası olan hastalar: klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır.</p> |
| Telitromisin | <p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>GENVOYA ile birlikte kullanıldığında telitromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir.</p> | GENVOYA ile birlikte kullanımda klinik izlem önerilir. |
| ANTIKONVULSANLAR | | |
| Karbamazepin (200 mg günde iki kez)/ Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) | <p>Potent bir CYP3A indüktörü olan karbamazepin ile birlikte uygulanması kobisistat'ın plazma konsantrasyonunda etkin bir şekilde azalmasına neden olabilir</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↓ % 69 C_{min}: ↓ % 97 C_{maks}: ↓ ks</p> <p>Kobisistat: EAA: ↓ A 84 C_{min}: ↓ 90 C_{maks}: ↓ ks</p> <p>Carbamazepin: EAA: ↑ Ab C_{min}: ↑ min C_{max}: ↑ max</p> <p>Carbamazepin-10,11- epoksit: EAA: ↓ Ab C_{min}: ↓ min C_{max}: ↓ max</p> | Karbamazepin kobisistat'ın ve elvitegravir'in plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır dolayısıyla terapatik etkinin azalmasına ve direnç gelişimine neden olabilir. GENVOYA'nın karbamazepin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|---|---|
| GLUKOKORTİKÖİDLER | | |
| İnhale / Nazal kortikosteroidler | | |
| Flutikazon | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. GENVOYA ile birlikte inhale ya da nazal flutikazon propionat kullanıldığında flutikazon konsantrasyonları artabilir; bu durum serum kortizol düzeylerinde azalmayla sonuçlanabilir. | GENVOYA ile birlikte kullanımda dikkatli olunması ve klinik izlem önerilmektedir. |
| ANTI-ASİTLER | | |
| Magnezyum/alüminyum içeren anti-asit süspansiyon (20 ml tek doz) / Elvitegravir (50 mg tek doz) / Ritonavir (100 mg tek doz) | Elvitegravir (anti-asit süspansiyon ± 2 saat): EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Elvitegravir (eş zamanlı uygulama): EAA: ↓ A45 C _{min} : ↓ 41 C _{maks} : ↓ 47 | Gastrointestinal kanaldaki yerel kompleks oluşumuna bağlı olarak (gastrik pH'daki değişikliklere bağlı değil) elvitegravirin plazma konsantrasyonları daha düşük olur. GENVOYA ile anti-asit uygulaması arası en az 4 saat süre bırakılması önerilir. Diğer asit azaltıcı ilaçlar (örn., H ₂ -reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri) hakkında bilgi için bkz. "Diğer ilaçlarla gerçekleştirilen çalışmalar" |
| GIDA TAKVİYELERİ | | |
| Multivitamin suplemanlar | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. | GENVOYA, multivitamin takviyeleriyle birlikte uygulandığında, elvitegravirin katyonik kompleksleşmesinin etkisi bertaraf edilemeyeceğinden GENVOYA ile multivitamin suplemanları en az 4 saat arayla uygulanmalıdır. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C_{maks} , C_{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|---|---|---|
| ORAL ANTİDİYABETİKLER | | |
| Metformin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Kobisistat geri dönüşümlü olarak MATE1'i inhibe eder, GENVOYA ile birlikte uygulandığında metformin konsantrasyonları yükselebilir. | GENVOYA almakta olan hastalarda kullanımda, hastanın dikkatle izlenmesi ve metformin dozunun ayarlanması gerekir. |
| NARKOTİK ANALJEZİKLER | | |
| Metadon (80-120 mg) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) | Metadon: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ Kobisistat: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ | Metadon dozunun ayarlanması gerekmez. |
| Buprenorfin / Nalokson (16/4 ile 24/6 mg) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) | Buprenorfin: EAA: ↑ 35 C_{min} : ↑ 66 C_{maks} : ↑ 12 Nalokson: EAA: ↓ 28 C_{maks} : ↓ 28 Kobisistat: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min} : ↔ C_{maks} : ↔ | Buprenorfin / nalokson dozunun ayarlanması gerekmez. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|---|---|--|
| ORAL KONTRASEPTİFLER | | |
| Norgestimate (0.180 / 0.215 mg günde bir kez) / Etinilöstradiol (0.025 mg günde bir kez) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) ⁴ | <p>Norgestimate: EAA: ↑ 126 C_{min}: ↑ 167 C_{maks}: ↑ 108</p> <p>Etinilöstradiol: EAA: ↓ 25 C_{min}: ↓ 44 C_{maks}: ↔</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔</p> | <p>GENVOYA ile birlikte bir hormonal kontraseptif kullanımında dikkatli olunması gerekir. Hormonal kontraseptifin en az 30 µg etinilöstradiol ve progestagen olarak norgestimat içermesi ya da hastanın diğer güvenilir alternatif bir yöntem kullanması önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).</p> <p>Progesteron maruziyetindeki belirgin artışların uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir. GENVOYA'ın norgestimat harici bir progestagen içeren oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmasının etkisi bilinmemektedir ve bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.</p> |
| ANTİ ARİTMİKLER | | |
| Digoksin (0.5 mg tek doz) / Kobisistat (150 mg çoklu doz) | <p>Digoksin: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 41</p> | Digoksin GENVOYA ile kombine edildiğinde digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir. |
| Disopramid Flekainid Sistemik lidokain Meksiletin Propafenon | <p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>Kobisistat ile birlikte kullanımda anti-aritmik ilaçların konsantrasyonları yükselebilir.</p> | GENVOYA ile birlikte kullanımda dikkatli olunması ve klinik izlem gerekir. |
| ANTİ HİPERTANSİFLER | | |
| Metoprolol Timolol | <p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>Kobisistat ile birlikte kullanımda beta blokerlerin konsantrasyonları yükselebilir.</p> | Bu ilaçlar GENVOYA ile birlikte uygulandığında klinik izlem önerilir; dozda bir azaltma gerekebilir. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki değişim yüzdesi¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|---|--|---|
| Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Kobisistat ile birlikte kullanımda kalsiyum kanal blokerlerinin konsantrasyonları yükselebilir. | Bu ilaçlar GENVOYA ile birlikte uygulandığında, terapötik etki ile advers reaksiyonların klinik izlemi önerilir; dozda bir azaltma gerekebilir. |
| ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ | | |
| Bosentan | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. GENVOYA ile birlikte uygulanması elvitegravir ve/veya kobisistat konsantrasyonlarında azalma, terapötik etkinin kaybı ve direnç gelişimine neden olabilir. | Alternatif endotelin reseptör antagonistlerinin kullanımı düşünülebilir. |
| ANTİKOAGULANLAR | | |
| Varfarin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. GENVOYA ile birlikte kullanımda varfarin konsantrasyonları etkilenebilir. | GENVOYA ile birlikte kullanımda uluslararası normalizasyon oranının (INR) izlenmesi önerilir. GENVOYA tedavisi kesildikten sonraki ilk haftalarda da INR izlenmeye devam edilmelidir. |
| Dabigatran | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. GENVOYA ile birlikte kullanımda dabigatran konsantrasyonları yükselebilir. | Dabigatran, P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında klinik izlem önerilir. Dabigatran maruziyetinin artmasına bağlı kanama riskinin artmış olduğu hastaların belirlenmesinde koagülasyon testi yardımcı olur. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|--|---|
| <i>İNHALE BETA AGONİSTLER</i> | | |
| Salmeterol | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışmamıştır. Salmeterolün GENVOYA ile birlikte uygulanması, şiddetli ve/veya yaşamı tehdit edebilen reaksiyonlarla birlikte olacak şekilde ilacın plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir. | Salmeterol ile GENVOYA'nın birlikte uygulanması önerilmez. |
| <i>HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</i> | | |
| Rosuvastatin (10 mg tek dozda) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) | Elvitegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Rosuvastatin: EAA: ↑ 38 C _{min} : Uygulanabilir değildir C _{maks} : ↑ 89 | Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında rosuvastatin konsantrasyonları geçici olarak yükselir. GENVOYA ile birlikte uygulandığında rosuvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir. |
| Atorvastatin Pitavastatin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışmamıştır. Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında atorvastatin ve pitavastatin konsantrasyonları yükselebilir. | Atorvastatinin GENVOYA ile birlikte uygulanması önerilmez. Atorvastatin kullanımının kesinlikle gerektiği durumlarda, güvenlik açısından dikkatli bir izleme mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. GENVOYA'nın pitavastatin ile birlikte kullanımında dikkatli olunması gerekir. |
| Pravastatin Fluvastatin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışmamıştır. | GENVOYA ile birlikte uygulandığında dozlarının ayarlanması gerekli değildir. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C_{maks} , C_{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|--|--|
| | Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında bu HMG Co-A redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonların geçici olarak yükselmesi beklenir. | |
| Lovastatin Simvastatin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. | GENVOYA ile lovastatin ve simvastatinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). |
| FOSFODİESTERAZ TİP-5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafil | <p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>PDE-5 inhibitörleri primer olarak CYP3A tarafından metabolize olur.</p> <p>GENVOYA ile birlikte uygulandığında sildenafil ve tadalafilin plazma konsantrasyonları yükselebilir; bu durum PDE-5 inhibitörü ilişkili advers reaksiyonlara neden olabilir.</p> | <p>GENVOYA ile pulmoner arteriyel hipertansiyon için sildenafilin birlikte kullanımı kontrendikedir.</p> <p>GENVOYA ile pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde tadalafil birlikte uygulanacaksa doz azaltması dahil dikkat gerekir.</p> <p>GENVOYA kullanılmakta iken erektil disfonksiyonun tedavisi için uygulandığında 48 saat içinde en fazla 25 mg sildenafil (tek dozda), 72 saat içinde en fazla 2.5 mg vardenafil (tek dozda) veya 72 saat içinde en fazla 10 mg tadalafil (tek dozda) kullanımı önerilir.</p> |
| ANTİDEPRESANLAR | | |
| Sertralin (50 mg tek dozda) / GENVOYA (150 /150 / 200 / 10 mg günde bir kez) | <p>Elvitegravir:</p> <p>EAA: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>C_{maks}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid:</p> <p>EAA: ↔</p> | <p>GENVOYA ile eş zamanlı kullanıldığında sertralin konsantrasyonları etkilenmez.</p> <p>GENVOYA ile birlikte uygulandığında dozlarının ayarlanması gerekli değildir.</p> |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|--|--|---|
| | C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Sertraline: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ | |
| Trisiklik antidepresanlar (TCAlar) Trazodon Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRIs) Essitalopram | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Kobisistatla birlikte kullanımında bu antidepresan ilaçların plazma konsantrasyonları yükselebilir. | Antidepresan ilacın dozunun dikkatle titre edilerek, hastanın antidepresana yanıtının dikkatle izlenmesi önerilir. |
| İMMÜN SUPRESANLAR | | |
| Siklosporin Sirolimus Takrolimus | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Kobisistatla birlikte kullanımında bu immün supresan ilaçların konsantrasyonları yükselebilir. | GENVOYA ile birlikte uygulandıklarında terapötik izlem gerekir. |
| SEDATİF / HİPNOTİKLER | | |
| Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. Triazolam primer olarak CYP3A ile metabolize olur. GENVOYA ile birlikte kullanımda bu ilaçların plazma konsantrasyonları yükselebilir; bu durum ciddi ve/veya yaşamı tehdit edebilecek reaksiyonlara neden olabilir. Diazepam de dahil başka benzodiazepinlerin konsantrasyonları, GENVOYA ile birlikte uygulandığında, artırılabilir CYP dışı aracılı eliminasyon yollarına dayanarak, GENVOYA ile birlikte uygulamayla, plazma | GENVOYA ile triazolamın birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Diğer sedatif/hipnotikler için doz azaltması gerekebilir; konsantrasyonların izlenmesi önerilir. |

| Terapötik grubuna göre ilaçlar | İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi ¹ | GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler |
|---|--|---|
| | konsantrasyonları üzerinde hiçbir etki olması beklenmez. | |
| Oral uygulanan midazolam (2.5 mg tek doz)/ Tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg) Damar içinden uygulanan midazolam (1 mg tek doz)/ Tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg) | Midazolam: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Midazolam esasen CYP3A tarafından metabolize edilir. Kobisistatin varlığından dolayı GENVOYA ile birlikte uygulanması bu ilacın yüksek plazma konsantrasyonuna neden olabilir; bu durum, ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeliyle ilişkilidir. | GENVOYA ile oral uygulanan midazolam birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. 4.3). |
| ANTI-GUT İLAÇLAR | | |
| Kolşisin | GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır. GENVOYA ile birlikte kullanımda bu ilacın plazma konsantrasyonu yükselebilir. | Kolşisin dozunun azaltılması gerekebilir. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda GENVOYA kolşisinle birlikte uygulanmamalıdır. |

- 1 İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarından veri elde edilebildiğinde.
- 2 Bu çalışmalar ritonavir takviyeli elvitegravirle gerçekleştirilmiştir.
- 3 Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği sınıftan ilaçlardır.
- 4 Bu çalışma elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Diğer ilaçlarla gerçekleştirilen çalışmalar

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

4.6 Gebelik ve laktasyonda kullanım

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

GENVOYA etkili kontrasepsiyon yöntemleriyle birlikte uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik

GENVOYA ve bileşenlerinin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili usulüne uygun ve kontrollü klinik çalışmalarla sağlanmış veri bulunmamaktadır.

Gebe kadınlarda GENVOYA kullanımıyla ilgili veri bulunmamakta ya da ancak kısıtlı veri (300'den az gebelik sonucu) bulunmaktadır. Ancak emtrisitabinin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yüksek miktarda veri (1,000'den fazla sayıda maruziyet sonucu) herhangi bir malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, ayrı ayrı uygulanan elvitegravir, kobisistat ya da emtrisitabinin fertilitéyle ilgili parametreler, gebelik, fetal gelişim, doğurma veya postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir. Tenofovir alafenamid ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları fertilitéyle ilgili parametreler, gebelik veya fetal gelişim üzerinde herhangi bir zararlı etkileyi göstermemektedir (bakınız bölüm 5.3).

GENVOYA gebelikte yalnızca potansiyel faydanın, fetusa olan potansiyel riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon

Elvitegravir, kobisistat ya da tenofovir alafenamidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emtrisitabine ise insan sütüyle salgılanır. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin sütle salgılandığı gösterilmiştir.

Elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovirin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir. Dolayısıyla GENVOYA emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

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

Üreme yeteneği / Fertilité

GENVOYA'nın fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verisi bulunmamaktadır. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin veya tenofovir alafenamidin çiftleşme ya da fertilité parametreleri üzerinde zararlı herhangi bir etkisi gösterilmemiştir (bkz: bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

GENVOYA'nın araç ve makine kullanma yetisi üzerindeki etkileriyle ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, hastalar, GENVOYA tedavisi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonlar değerlendirmesi, 2394 gönüllünün GENVOYA aldığı tüm Faz 2 ve Faz 3 çalışmalardan elde edilen güvenlilik verilerine dayanmaktadır. Hiç tedavi görmemiş erişkin hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda en sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (%10), ishal (%7), ve başağrısıdır (%6). (GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 Faz 3 klinik çalışmaların 48'inci haftasında tedavi almamış yetişkin hastalardan elde edilen toplu veriler).

Virolojik olarak suprese hastalarda, uygulanan tedavinin tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren kombine bir şemadan GENVOYA'ya değiştirildiği açık etiketli bir klinik çalışmada (GS-US-292-0109), 48'inci hafta penceresindeki değerlendirmede GENVOYA ile ilişkili yeni bir advers reaksiyon tanımlanmamıştır (n = 959).

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Bildirilen advers reaksiyonlar sistem-organ sınıf ve sıklığına göre aşağıdaki Tablo 2'de listelenmektedir.

Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($1/100$ ila $< 1/10$) ve yaygın olmayan ($\geq 1/1,100$ to $< 1/100$) olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

| Sıklık | Advers reaksiyon |
|--|---------------------------------------|
| <i>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</i> | |
| Yaygın değil: | Anemi ¹ |
| <i>Psikiyatrik bozukluklar</i> | |
| Yaygın: | anormal rüyalar |
| Yaygın değil: | depresyon ² |
| <i>Sinir sistemi bozuklukları</i> | |
| Yaygın: | baş ağrısı, baş dönmesi |
| <i>Gastrointestinal bozukluklar</i> | |
| Çok yaygın: | bulantı |
| Yaygın: | ishal, kusma, karın ağrısı, şişkinlik |
| Yaygın değil: | dispepsi |
| <i>Deri ve subkütan doku bozuklukları</i> | |
| Yaygın: | döküntü |

| | |
|--|--------------------------------------|
| Yaygın değil: | anjioödem ^{1,2,3} , kaşıntı |
| <i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları</i> | |
| Yaygın: | yorgunluk |

¹Bu advers reaksiyon, GENVOYA için yapılan Faz 3 klinik çalışmalarda gözlemlenmemiş, başka antiretrovirallerle birlikte kullanıldığında emtrisitabin için yapılan klinik çalışmalardan veya pazarlama sonrası deneyimden tanımlanmıştır.

² Bu advers reaksiyon GENVOYA için yapılan Faz 3 çalışmalarda gözlenmemiş fakat elvitegravirin diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda belirlenmiştir.

³ Bu advers reaksiyon, emtrisitabin için pazarlama sonrası deneyimle tanımlanmış, fakat emtrisitabinin yetişkinlerdeki randomize kontrollü klinik çalışmalarında veya pediyatrik HIV klinik çalışmalarında gözlemlenmemiştir. ‘Yaygın değil’ sıklık kategorisi, bu klinik çalışmalarda emtrisitabine maruz kalan toplam hasta sayısını (n=1563) temel alan istatistiksel bir hesaplamaya göre tahmin edilmiştir.

Belirli advers reaksiyonların açıklaması

Kan lipidleri ve glikoz

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipidleri ve kan glikozu seviyeleri yükselebilir (bölüm 4.4’e bakın).

İmmün Reaktivasyon Sendromu:

KART başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir (bkz. bölüm 4.4). Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı gibi) bildirilmiştir; ancak bunların başlangıç zamanı değişkendir ve tedaviye başladıktan aylar sonra görülebilir (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).

Serum kreatinin düzeylerindeki değişimler

Kobisistat, renal glomerüler işlevleri etkilemeksizin, kreatinin tübüler sekresyonunu inhibe eder ve buna bağlı olarak serum kreatinin düzeylerinde yükselmeye neden olur. GENVOYA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, tedavinin ikinci haftasında serum kreatin düzeylerinde yükselmeler görülmüş ve bu düzeyler 48 hafta penceresine kadar stabil kalmıştır. 48 haftalık uygulama sonrası, daha önceden tedavi almamış hastalarda başlangıç değerlerinden ortalama değişimin 0.08 ± 0.12 mg/dl (7.0 ± 10.6 μ mol/l) olduğu gözlenmiştir.

Lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler

Her iki tedavi grubunda 48. haftada açlık lipid parametreleri total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kolesterol ve trigliseridlerde başlangıca göre artışlar gözlenmiştir. Bu parametreler için 48. Haftada başlangıca göre medyan artış elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil fumarat 245 mg'a (E/C/F/TDF) kıyasla GENVOYA grubunda daha fazla olmuştur (açlık total kolesterol, direkt LDL ve HDL kolesterol ve trigliseridlerde tedavi grupları arasındaki fark için $p < 0.001$). Total kolesterol ile HDL kolesterol oranında 48. Haftada başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değişiklik GENVOYA grubunda 0.1 (-0.3, 0.5) ve E/C/F/TDF grubunda 0.0 (-0.5, 0.4) olmuştur (tedavi grupları arasındaki fark için $p < 0.001$).

Pediyatrik popülasyon

GENVOYA'nın HIV-1 ile enfekte olan ve daha önceden tedavi görmemiş 12 ile 18 yaş arası pediyatrik hastalardaki güvenliliği 24 haftalık açık-etiketli bir çalışmayla (GS-US-292-0106) değerlendirilmiştir. GENVOYA tedavisi alan 50 adolesandaki güvenlilik profili erişkinlerdekine benzer olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 5.1).

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

GENVOYA'nın güvenliliği HIV-1 ile enfekte 248 hastada, 24 haftalık açık-etiketli bir klinik çalışmayla (GS-US-292-0112) değerlendirilmiştir. Çalışmaya daha önceden tedavi almamış ($n = 6$) ya da virolojik olarak baskılanmış ($n = 242$) hafiften ortaya değişen böbrek bozukluğu olan hastalar (Cockcroft-Gault yöntemine göre tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR_{CG}] 30-69 ml/dak. olan) dahil edilmiştir. Hafif - orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda GENVOYA'nın güvenlilik profili, böbrek işlevlerinin normal olduğu hastalardakine benzer olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 5.1).

HIV ve HBV ile ko-enfekte hastalar

GENVOYA'nın güvenliliği, HIV/HBV ile ko-enfekte olup, halen bir açık etiketli klinik çalışmada (GS-US-292-1249) HIV tedavisi almakta olan yaklaşık 70 hastada değerlendirilmiştir. Bu sınırlı deneyime ilişkin olarak GENVOYA'nın HIV/HBV koenfeksiyonlu hastalardaki güvenlilik profili, HIV-1 monoenfeksiyonlu hastalardakiyle benzer olduğu görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı

Doz aşımı meydana gelirse, hastanın toksisite açısından izlenmesi gerekir (bkz bölüm 4.8). GENVOYA ile olan doz aşımının tedavisi, hastanın klinik monitorizasyonu ve vital belirtilerin izlenmesi dahil genel destekleyici tedavi ve önlemlerden oluşur.

Elvitegravir ve kobisistat plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, elvitegravir ve kobisistatın hemodiyaliz veya periton diyalizi ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir. Dozlamasından sonraki 1.5 saat içinde başladığında, 3 saatlik hemodiyalizle emtrisitabin dozunun en fazla %30'u uzaklaştırılabilir. Tenofovir, ekstraksiyon katsayısı yaklaşık %54 olacak şekilde hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Emtrisitabinin ve tenofovirin periton diyalizi ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J05AR18

Etki mekanizması

Elvitegravir, HIV-1 integrazın sarmal aktarım inhibitörüdür (INSTI; integrase strand transfer inhibitor). İntegraz, viral replikasyon için gerekli HIV-1 kodlu bir enzimdir. İntegrazın inhibisyonu, HIV-1 DNA'sının konak genomik DNA'sına entegrasyonunu önleyerek HIV-1 provirüs oluşumunu ve virüs enfeksiyonunun yayılmasını engeller.

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

Emtrisitabin bir nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ve 2'-deoksisitidin nükleozid analogudur. Emtrisitabin, hücrel enzimlerle fosforile edilerek emtrisitabin trifosfata dönüşür. Emtrisitabin trifosfat, virüs DNA'sında HIV revers transkriptazı (RT) inhibe ederek, DNA zincirinin kırılmasına neden olur. Emtrisitabin HIV-1, HIV-2 ve HBV'ye karşı aktivite gösterir.

Tenofovir alafenamid bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörü (NtRTI) ve tenofovirin (2'-deoksisitidin monofosfat analogu) fosfonamidat ön-ilaçtır. Tenofovir alafenamid hücrelerin içine geçebilir ve katepsin-A hidrolizi yoluyla plazma stabilitesi ve hücre içi etkinliği artar. Tenofovir alafenamid bu nedenle periferik kandaki mononükleer hücrelerde (lenfositler ve diğer HIV'in hedefi olan hücreler dahil) ve makrofajlarda TDF'den daha verimli iş görür. Hücre içindeki tenofovir daha sonra farmakolojik olarak aktif metaboliti tenofovir difosfata

fosforile olur. Tenofovir difosfat, HIV RT ile viral DNA'yla birleşir ve DNA zincirinin sonlandırılmasına neden olarak HIV replikasyonunu inhibe eder. Tenofovir HIV-1, HIV-2, ve hepatit B virüsüne karşı aktivite gösterir.

İn vitro antiviral aktivite

Elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid hücre kültüründe sinerjist aktivite göstermiştir. Antiviral sinerji, kobisistat varlığında test edildiğinde elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid için korunmuştur.

Elvitegravirin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral etkinliği, lenfoblastoid hücrelerde, monosit/makrofaj hücrelerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirilmiş ve %50 etkili konsantrasyon (EC_{50}) değerleri 0.02 ile 1.7 nM aralığında bulunmuştur. Elvitegravir, HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F, G ve O'ya karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0.1 ile 1.3 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (EC_{50} değeri 0.53 nM).

Kobisistat HIV-1'e karşı saptanabilir bir aktiviteye sahip değildir ve elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovirin antiviral etkilerini antagonize etmez.

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_{50} değerleri 0.0013 ile 0.64 μ M aralığındadır. Emtrisitabin HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0.007 ile 0.075 μ M aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0.007 ile 1.5 μ M aralığındadır).

Tenofovirin alafenamidin HIV-1 alt-grup B laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, periferik kan lenfositlerinde, primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4+-T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Tenofovir alafenamid için EC_{50} değerleri 2.0 ile 14.7 nM aralığındadır. Tenofovir alafenamid, alt-grup A, B, C, D, E, F ve G dahil tüm HIV-1 gruplarına (M, N, O) karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0.10 ile 12.0 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0.91 ile 2.63 nM aralığındadır).

Direnç

In vitro

Elvitegravire direnç en yaygın olarak primer integras mutasyonları T66I, E92Q ve Q148R ile ilişkilidir. Seçilen hücre kültürlerinde gözlenen ek integras mutasyonları arasında H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ve, and R263K bulunmaktadır. Raltegravir tarafından seçilmiş ikameler olan T66A/K, Q148H/K ve N155H'i bulunan HIV-1, elvitegravire çapraz direnç göstermiştir.

Antiviral aktivitesi olmadığından kobistasta karşı herhangi bir *in vitro* çapraz direnç gösterilememiştir.

Emtrisitabine karşı azalmış duyarlılık, HIV-1 revers transkriptazdaki (RT) M184V/I mutasyonlarıyla ilişkilidir.

Tenofovir alafenamide karşı azalmış duyarlılık gösteren seçilmiş HIV-1 izolatları, HIV-1 RT'de bir K65R mutasyonunu eksprese etmiştir; buna ek olarak, geçici olarak HIV-1 RT'de bir K70E mutasyonu da gözlenmiştir. K65R mutasyonu olan HIV-1 izolatlarında abakavir, emtrisitabin, tenofovir ve lamivudine karşı düşük düzeyde azalmış duyarlılık vardı.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda

GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 ve GS-US-292-0102 çalışmalarında, GENVOYA alan daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastaların toplu analizinde, virolojik başarısızlığı doğrulanan veya 48'inci hafta penceresinde veya çalışma ilacını erken bırakma durumunda HIV-1 RNA değeri > 400 kopya/ml olan tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatlarında genotipleme işlemi yapılmıştır. 48. Haftaya kadar, eşleştirilmiş başlangıç ve GENVOYA tedavi başarısızlığı izolatlarından elde edilen değerlendirilebilir genotipik verilere sahip 14 hastadan 7'sinde (978 hastadan 7'si [%0,7]) bir ya da daha fazla primer elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamid direnciyle ilişkili mutasyon gözlenmiş olup, bu oran, elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (E/C/F/TDF) tedavi grubunda 15 hastanın 7'sinden (925 hastanın 7'si [%0,8]) elde edilen tedavisi başarısızlığı izolatları ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. GENVOYA grubunda direnç gelişimi görülen 7 hastadan elde edilen HIV-1 izolatlarında ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 7) ve K65R (n = 1), integrazda T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 2), Q148Q/R (n = 1) ve N155H (n = 1) mutasyonlarıydı. E/C/F/TDF grubunda direnç gelişimi görülen 7 hastadan elde edilen HIV-1 izolatlarında ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 7) ve K65R (n = 2), integrazda E92E/Q (n = 3) ve Q148R (n = 2) mutasyonlarıydı. Her iki tedavi grubunda olan hastalardan elde edilen ve elvitegravire direnç mutasyonları geliştiren HIV-1 izolatları, hem emtrisitabine hem de elvitegravire direnç mutasyonları geliştirmiştir.

Direnç analizi popülasyonundaki hastaların fenotipik analizlerinde, E/C/F/TDF grubundaki 15 hastanın 4'ünden (%27) alınan HIV-1 izolatlarına kıyasla, GENVOYA grubunda 14 hastadan 4'ünde (%29) elvitegravire düşük duyarlılığı olan HIV-1 izolatları vardı; E/C/F/TDF grubundaki 5 hastadan (%33) alınan HIV-1 izolatlarına kıyasla, GENVOYA grubundaki 6 hastada (%43) emtrisitabine düşük duyarlılığı olan HIV-1 izolatları vardı; ve iki grubun hiçbirindeki hiçbir hastadan alınan HIV-1 izolatlarında tenofovire düşük duyarlılık yoktu.

Virolojik olarak baskılanmış hastalar

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda gerçekleştirilen bir klinik çalışmada (GS-US-292-0109, n = 959), emtrisitabin /tenofovir disoproksil fumarat ve üçüncü bir ajan içeren bir şemadan GENVOYA'ya geçiş yapılan bir hastada GENVOYA'ya karşı tedaviyle ilişkili bir direnç tanımlanmıştır (M184M/I).

HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş veya virolojik olarak baskılanmış hastalarda çapraz direnç

Elvitegravire-dirençli virüsler INSTI raltegravire, mutasyon tipi ve sayısına bağlı olarak değişen derecelerde çapraz direnç göstermiştir. T66I/A mutasyonu gösteren virüsler raltegravire duyarlı olmaya devam ederken, diğer mutasyon tiplerinin çoğunda raltegravire duyarlılıkta azalma görülmüştür. Elvitegravir veya raltegravire direnç mutasyonu gösteren virüsler dolutegravire duyarlı olmaya devam etmişlerdir.

M184V/I substitüsyonlu emtrisitabine-dirençli virüslerde lamivudine karşı çapraz direnç gösterilmiştir, ancak didanosine, stavudine, tenofovire ve zidovudine duyarlılık devam etmiştir.

K65R ve K70E mutasyonları abacavir, didanozin, lamivudin, emtrisitabine ve tenofovire duyarlılık azalmasıyla sonuçlanmışlar, ancak zidovudine duyarlılık devam etmiştir.

Klinik data

Daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte hastalar

GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında hastalar 1:1 oranında günde bir kez GENVOYA (n = 866) ya da E/C/F/TDF (n = 867) alacak şekilde randomize edildi. Ortalama yaşı 36 idi (değer aralığı 18-76), %85'i erkek, %57'si beyaz, %25'i siyah ve %10'u sarı ırktandı. Hastaların %19'uysa ispanik/latin kökenli olarak tanımlanmıştı. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA düzeyi 4.5 log₁₀ kopya/ml (değer aralığı 1.3-7.0) ve %23'ünde başlangıç viral yükleri >100.000 kopya/mL idi. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı ise 427 hücre/mm³ (değer aralığı 0-1,360) idi ve hastaların %13'ünde CD4+ hücre sayısı <200 hücre/mm³'den azdı.

GENVOYA, E/C/F/TDF'ye kıyasla, HIV-1 RNA < 50 kopya/mL'ye ulaşmada non-inferiorite kriterlerini karşıladı. 48. haftadaki havuzlanan tedavi sonuçları Tablo 3'tedir.

| Tablo 3: GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında, 48'inci hafta penceresindeki toplu virolojik sonuçlar^{a,b} | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| | GENVOYA (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 kopya/ml | %92 | %90 |
| Tedavi farklılığı | %2.0 (%95 GA: -%0.7 ile %4.7 arası) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/ml^c | %4 | %4 |
| 48'inci hafta penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastalar | %4 | %6 |
| Advers etki ya da ölüm nedeniyle çalışma ilacı kesilen ^d | %1 | %2 |
| Advers etki dışında bir nedenle çalışma ilacı kesilen ve son mevcut HIV-1 RNA verisi < 50 kopya/ml ^e | %2 | %4 |
| Çalışmada olmasına rağmen ölçüm zamanı verisi bulunmayan | %1 | <%1 |
| Alt gruplara göre HIV-1 RNA < 50 kopya/ml olan hastaların oranı | | |
| Yaş | | |
| < 50 yıl | 716/777 (%92) | 680/753 (%90) |
| ≥ 50 yıl | 84/89 (%94) | 104/114 (%91) |
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 674/733 (%92) | 673/740 (%91) |
| Kadın | 126/133 (%95) | 111/127 (%87) |
| İrk | | |
| Siyah ırk olan | 197/223 (%88) | 177/213 (%83) |
| Siyah ırk olmayan | 603/643 (%94) | 607/654 (%93) |
| Başlangıç viral yük | | |
| ≤ başlangıç hücre/ml | 629/670 (%94) | 610/672 (%91) |
| > 100,000 hücre/ml | 171/196 (%87) | 174/195 (%89) |
| Başlangıç CD4+ hücre sayısı | | |
| < 200 hücre/mm ³ | 96/112 (%86) | 104/117 (89%) |
| ≥ 04/11 hücre/mm ³ | 703/753 (%93) | 680/750 (%91) |
| HIV1 RNA < 20 kopya/ml | %84.4 | %84.0 |
| Tedavi farklılığı | %0.4 (%95 CI: -%3,0'dan %3.8'e) | |

E/C/F/TDF=Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabine/tenofovir disoproksil fumarat

a 48'inci hafta penceresinden kastedilen, çalışmaya ilk hastanın dahil edilmesinden itibaren 294 - 377'inci günler (bu günler de dahil) arasındır.

b Her iki çalışmada da, hastalar, başlangıç HIV-1 RNA'sına göre (≤ 100,000 kopya/mL, > 100,000 kopya/mL ila ≤ 400,000 kopya/mL, veya > 400,000 kopya/mL), CD4+ hücre sayımına göre (< 50 hücre/μL, 50-199 hücre/μL veya or ≥ 200 hücre/μL) ve bölgeye göre (ABD veya ABD dışı) katmanlandırılmıştır.

c Çalışmaya dahil edilen hastalardan 48'inci hafta penceresinde HIV-1 RNA a50 kopya/ml olan hastaları; etkinlik sağlanamadığından ya da etkinlik azalması nedeniyle çalışmayı erken terkeden hastaları; advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması / etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terkeden ve çalışmayı terkettiğinde viral değerleri ≥ 50 kopya/ml olan hastaları kapsamaktadır.

- d Çalışma başlangıcından 48'inci hafta penceresine kadar advers etki ya da ölüm görülen hastalardan, tanımlanmış veri değerlendirme penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastaları kapsamaktadır.
- e Advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması veya etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terkeden; örneğin bilgilendirilmiş onamı geri çeken ya da haber vermeksizin çalışmaya devam etmeyen hastaları kapsamaktadır.

GENVOYA uygulanmış hastalarda 48'inci haftada başlangıç CD4+ hücre sayısındaki ortalama artış 230 hücre/mm³ iken, E/C/F/TDF-uygulanmış hastalarda bu artış 211 hücre/mm³ olarak bulunmuştur (p = 0.024).

Virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile enfekte hastalar

Randomize, açık-etiketli bir çalışma olan GS-US-292-0109 çalışmasında, virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 kopya/ml) HIV-1 enfekte erişkinlerde (n=1436) EFV/FTC/TDF, FTC/TDF + atazanavir (kobisistat ya da ritonavirle güçlendirilmiş) ya da E/C/F/TDF tedavisi almaktayken GENVOYA'ya geçişin etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak, en az 6 ay süreyle almakta oldukları tedavi protokolüyle stabil olarak baskılanmış olması (HIV-1 RNA <50 kopya/ml) ve GENVOYA'nın bileşenlerinden herhangi birine karşı direnç geliştirmemiş olmaları belirlenmiştir. Çalışmada hastalar 2'ye bir oranında başlangıç tedavisini bırakıp GENVOYA almaya başlayacak (n=959) ya da başlangıçtaki almakta oldukları protokolleriyle devam edecek (n = 477) şekilde randomize edildi. Çalışmada hastaların ortalama yaşı 41 idi (değer aralığı 21-77), %89'u erkek, %67'si beyaz, ve %19'u siyah ırktandı. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı ise 697 hücre/mm³ (değer aralığı 79-1,951) idi. Hastalar daha önce aldıkları protokole göre stratiye edildi. Çalışma sırasında hastaların %42'si FTC/TDF + atazanavir (kobisistat ya da ritonavirle güçlendirilmiş) tedavisi, %32'si E/C/F/TDF tedavisi ve %26'sı EFV/FTC/TDF tedavisi alıyordu.

TDF bazlı bir rejimden GENVOYA'ya geçiş, başlangıç rejiminde kalmaya kıyasla HIV-1 RNA < 50 kopya/mL'ye ulaşmada üstünlük göstermiştir (Tablo 4).

| Tablo 4. GS-US-292-0109 çalışmasının 48'inci haftada penceresindeki^a sonuçları | | |
|---|--|--|
| | GENVOYA (n = 959) | Başlangıç protokolü (n = 477) |
| HIV-1 RNA < 50 kopya/ml | %97 | %93 |
| Tedavi farklılığı | %4.1 (%95 GA: -%1.6 ile %6.7 arası, p < 0.001 ^b) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/ml^c | %1 | %1 |
| 48'inci haftada virolojik verisi bulunmayan hastalar | %2 | %6 |
| Advers etki ya da ölüm nedeniyle çalışma ilacı kesilen ^d | %1 | %1 |
| Advers etki dışında bir nedenle çalışma ilacı kesilen ve son mevcut HIV-1 RNA verisi < 50 kopya/ml ^e | %1 | %4 |
| Çalışmada olmasına rağmen ölçüm zamanı verisi bulunmayan | %0 | <%1 |
| Önceki tedavi rejimine göre HIV-1 RNA < 50 kopya/mL'ye ulaşan hastaların oranı (%) | | |
| EFV/FTC/TDF | %96 | %90 |
| FTC/TDF artı takviyeli atazanavir | %97 | %92 |
| E/C/F/TDF | %98 | %97 |

EFV = efavirenz; FTC = emtrisitabin; TDF = tenofovir disoproksil fumarat; E/C/F/TDF =

Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabine/ tenofovir disoproksil fumarat

- a 48'inci hafta penceresinden kastedilen, çalışmaya ilk hastanın dahil edilmesinden itibaren 294 - 377'inci günler (bu günler de dahil) arasındır.
- b Virolojik başarının oranlarını kıyaslayan üstünlük testi için P değeri, önceki tedavi rejimine (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF artı takviyeli atazanavir, veya E/C/F/TDF) göre katmanlandırılmış CMH testindedir.
- c Çalışmaya dahil edilen hastalardan 48'inci hafta penceresinde HIV-1 RNA ≥50 kopya/ml olan hastaları; etkinlik sağlanmadığından ya da etkinlik azalması nedeniyle çalışmayı erken terkeden hastaları; advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması / etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terkeden ve çalışmayı terkettiğinde viral değerleri ≥50 kopya/ml olan hastaları kapsamaktadır.
- d Çalışma başlangıcından 48'inci hafta penceresine kadar advers etki ya da ölüm görülen hastalardan, tanımlanmış veri değerlendirme penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastaları kapsamaktadır.
- e Advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması veya etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terkeden; örneğin bilgilendirilmiş onamı geri çeken ya da haber vermeksizin çalışmaya devam etmeyen vb. hastaları kapsamaktadır.

Hafif – orta şiddette böbrek yetmezliği olan HIV-1 enfekte hastalar

Açık-etiketli bir çalışma olan GS-US-292-0112 çalışmasında HIV-1 ile enfekte 242 hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastada (eGFR_{CG}:30-69 ml/dak.), GENVOYA'nın etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Tedavileri GENVOYA'ya değiştirilmeden önce, hastalar en az 6 aydır virolojik olarak baskılanmıştı (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml). Hastaların ortalama yaşı 58 (değer aralığı 24-82) idi ve 63 hasta (%26) 65 ve üzerinde yaşta idi. Hastaların %79'u erkek, %63'ü beyaz, %18'i siyah ve %14'ü sarı ırktandı. Hastaların %13'ü ise ispanik/latin kökenliydi. Başlangıçta, 80 hastada (%33) eGFR_{CG} < 50 mL/dakika, 162 hastada eGFR_{CG} ≥ 50 mL/dakika vardı. Başlangıçta medyan eGFR, 56 mL/dakika idi. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 664 hücre/mm³ (değer aralığı 126-1813) idi.

Kırk sekizinci haftada tedavisi GENVOYA'ya değiştirilen hastaların %92.0'sinin (222/242) HIV-1 RNA düzeyleri 50 kopya/ml altında kalmaya devam etti. Üç hastada 48'inci haftada virolojik başarısızlık görülmüştü.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler:

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, 48 haftalık tedaviden sonra GENVOYA kemik mineral yoğunluğunda (BMD; kalça ve lomber omurga DXA analiziyle ölçülen) E/C/F/TDF'e kıyasla daha küçük azalmalarla ilişkilendirilmiştir. TDF içeren bazlı rejimden GENVOYA'ya geçtikten 48 hafta sonra, TDF rejimine devam edenlere kıyasla BMD'de küçük iyileşmeler kaydedilmiştir.

Böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler:

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, 48 haftalık tedaviden sonra GENVOYA böbrek güvenliği parametrelerinde (Cockcroft-Gault yöntemiyle tahmini glomerüler filtrasyon hızı, idrar proteinin kreatinine oranı ve idrar albüminin kreatinine oranı ile ölçülen) E/C/F/TDF'e kıyasla daha düşük etkiyle ilişkilendirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

GENVOYA'nın daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte adolesanlardaki etkinlik, güvenlilik ve farmakokinetiği açık-etiketli bir çalışma olan GS-US-292-0106 çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Yirmi dört hafta GENVOYA tedavisi uygulanan 50 hastanın ortalama yaşı 15 (değer aralığı: 12 - 17) idi. Hastaların %44'ü erkek, %12'si sarı ırktan ve %88'i siyah ırktandı. Başlangıç ortalama plazma HIV-1 RNA 4.7 log₁₀ kopya/ml, medyan CD4+ hücre sayısı 456 hücre/mm³ (değer aralığı: 95 – 1,100) ve medyan CD4+ oranı %23'dü (değer aralığı: %7 - 45). Toplamda, %22'sinin başlangıç plazma HIV-1 RNA değerleri > 100,000 kopya/ml'ydi.

Yirmi dördüncü haftada GENVOYA ile daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte adolesanlardaki virolojik yanıt oranı, daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte erişkinlerdekiyle benzer olarak bulundu. GENVOYA ile tedavi gören hastaların %90'ında 24'üncü haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/ml değerlerine ulaşıldı. Başlangıç CD4+ hücre sayımına göre artış 24'üncü haftada 191 hücre/mm³ idi. Yirmi dördüncü haftada 4 hastada virolojik başarısızlık görüldü; hiç bir hastada GENVOYA'ya karşı virolojik direnç bulunmamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, GENVOYA ile pediyatrik popülasyonda insan HIV-1 enfeksiyonunun tedavisiyle ilgili bir ya da daha fazla çalışmanın sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

HIV-1 ile enfekte hastalarda gıdayla birlikte oral uygulamasının ardından, elvitegravirin maksimum plazma konsantrasyonları dozdan 4 saat sonra; kobisistat için dozdan 3 saat sonra; emtrisitabin için dozdan 3 saat sonra ve tenofovir alafenamid için dozdan 1 saat sonra

gözlenmiştir. HIV-1 ile enfekte hastalarda elvitegravir uygulaması sonrası kararlı durum ortalama C_{maks} , EAA_{tau} ve C_{min} (ortalama \pm SD) değerleri sırasıyla 1.7 ± 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 23 ± 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{sa/ml}$ ve 0.45 ± 0.26 $\mu\text{g/ml}$ 'dir; bu değerler yaklaşık 10 inhibitör oranı sağlamıştır (C_{min} oranı: doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilen IC95). İlgili kararlı durum ortalama C_{maks} , EAA_{tau} ve C_{min} (ortalama \pm SD) değerleri kobisistat için sırasıyla 1.1 ± 0.40 $\mu\text{g/ml}$, 8.3 ± 3.8 $\mu\text{g}\cdot\text{sa/ml}$ ve 0.05 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ ve emtrisitabin için sırasıyla 1.9 ± 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 13 ± 4.5 $\mu\text{g}\cdot\text{sa/ml}$ ve 0.14 ± 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Tenofovir alafenamid için kararlı durum ortalama C_{maks} ve EAA_{tau} değerleri ise sırasıyla 0.16 ± 0.08 $\mu\text{g/ml}$ ve 0.21 ± 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{sa/ml}$ 'dir.

Hafif bir öğünle alınan elvitegravir için C_{maks} ve EAA değerleri, açlık koşullarına göre sırasıyla %22 ve %36 artmış; yüksek yağ içerikli öğünle ise %56 ve %91 artmıştır. Hafif bir öğünle alındığında kobisistat maruziyet derecesi etkilenmemiştir ve yüksek yağ içerikli öğünle birlikte alındığında EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %24 ve %18'lik orta dereceli azalmalar olmasına rağmen, bunun kobisistatın elvitegravirin etkisini farmakolojik olarak artırıcı özelliğinde bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Emtrisitabin maruziyetleri, hafif ya da yüksek yağ içerikli bir öğünle birlikte alınmasıyla etkilenmemiştir. Açlık koşullarında alınmasına kıyasla GENVOYA'nın hafif (~400 kcal, %20 yağ) ya da yüksek yağ içerikli (~800 kcal, %50 yağ) öğünle birlikte uygulanması, tenofovir alafenamide toplam maruziyeti klinik açıdan anlamlı düzeylerde etkilememiştir (açlık koşullarına göre hafif veya yüksek yağ içerikli öğünle birlikte uygulandığında sırasıyla yaklaşık %15 ve %18'lik artış).

Dağılım:

Elvitegravir insan plazma proteinlerine %98-99 oranında bağlanır ve bağlanma 1 ng/ml ile 1.6 $\mu\text{g/ml}$ aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Ortalama plazma/kan ilaç konsantrasyonu oranı 1.37'dir.

Kobisistat insan plazma proteinlerine %97-98 oranında bağlanır ve ortalama plazma/kan ilaç konsantrasyonu oranı 2'dir.

Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi $<4\%$ 'tür ve 0.02 ile 200 $\mu\text{g/ml}$ aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Maksimum plazma konsantrasyonunda, ortalama plazma/kan ilaç konsantrasyonu oranı yaklaşık 1.0 ve ortalama meni/plazma ilaç konsantrasyonu oranı yaklaşık 4.0'dür.

0.01 ila 25 $\mu\text{g/ml}$ tenofovir konsantrasyonu aralığında tenofovirin, plazma proteinlerine *in vitro* protein bağlanması % 0.7'den daha azdır. Klinik çalışmalarda tenofovir alafenamidin insan plazma proteinlerine *ex vivo* bağlanma düzeyi yaklaşık %80 olarak ölçülmüştür.

Biyotransformasyon:

Elvitegravir birincil olarak CYP3A yoluyla oksidatif metabolizmaya uğrar ve ikincil olarak UGT 1A1/3 enzimleri yoluyla glukuronidasyona uğrar. Takviyeli [^{14}C] elvitegravirin oral yoldan uygulamasından sonra, elvitegravir dolaşımdaki radyoaktivitenin %94'ünü temsil edecek şekilde plazmadaki baskın türdür. Aromatik ve alifatik hidroksilasyon veya

glukuronidasyon metabolitleri, HIV-1'e karşı dikkate değer ölçüde düşük aktiviteyi gösterecek şekilde çok düşük düzeylerde bulunmaktadır ve elvitegravirin genel antiviral aktivitesine katkıda bulunmaz.

Kobisistat CYP3A aracılı (majör yol) ve CYP2D6 aracılı (minör yol) oksidasyon yoluyla metabolize edilir ve glukuronidasyona uğramaz. [¹⁴C]-kobisistatın oral yoldan uygulanmasından sonra, plazmada dolaşımda bulunan radyoaktivitenin %99'u değişmemiş kobisistattır.

In vitro çalışmalar, emtrisitabinin insan CYP enzimlerinin inhibitörü olmadığını göstermektedir. [¹⁴C]-emtrisitabin uygulamasının ardından, uygulanan emtrisitabin idrarla (~%86) ve feçesle (~%14) tamamen atılmıştır. Dozun %13'ü, idrarda üç varsayılan metabolit olarak görülmüştür. 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.

İnsanlarda tenofovir alafenamidin majör eliminasyonu metabolizasyonla olur; oral yoldan uygulanan bir dozun %80'inden fazlası metabolize olur. *In vitro* çalışmalar, tenofovir alafenamidin PBMC'ler (lenfositler ve diğer HIV hedef hücreleri dahil) ve makrofajlarda katepsin-A tarafından ve hepatositlerde karboksilesteraz-1 tarafından majör metaboliti olan tenofovire metabolize olduğunu göstermektedir. *In vivo* olarak tenofovir alafenamid hücrelerin içinde majör metaboliti tenofovire hidrolize olmakta; tenofovir ise fosforilasyonla aktif metabolit olan tenofovir difosfata dönüşmektedir. İnsanlarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda GENVOYA bileşimindeki 10 mg tenofovir alafenamidin oral yoldan uygulanmasıyla, PMBC'ler içinde, E/C/F/TDF bileşiminde yer alan tenofovir disoproksilin (fumarat olarak) oral yoldan 245 mg dozunda uygulanmasına kıyasla 4 kattan fazla tenofovir difosfat konsantrasyonları sağlanmıştır; plazma tenofovir konsantrasyonları ise >%90 daha düşük olarak bulunmuştur.

In vitro olarak tenofovir alafenamid CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 tarafından metabolize edilmez. Tenofovir alafenamid CYP3A4 tarafından metabolizasyonu minimaldir. Orta dereceli CYP3A uyarıcısı efavirenz ile birlikte kullanıldığında, tenofovir alafenamide maruziyet miktarı önemli ölçüde etkilenmemiştir. Tenofovir alafenamid uygulanmasının ardından, plazma ¹⁴C-radyoaktivitesi zamana bağlı bir profil göstermiş olup, tenofovir alafenamid, ilk birkaç saatte en fazla olan tür, kalan zamanda da ürik asit en fazla olan tür olmuştur.

Eliminasyon:

[¹⁴C]-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. E/C/F/TDF uygulamasından sonra elvitegravirin medyan terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 12.9 saattir.

[¹⁴C]-kobisistatin oral yoldan uygulanmasının ardından, dozun sırasıyla %86'sı ve %8.2'si feçes ve idrarda geri kazanılmıştır. E/C/F/TDF uygulamasından sonra kobisistatin medyan terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 3.5 saattir ve ilgili kobisistat maruziyetleri, elvitegravir C_{min} değerinin doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilmiş IC₉₅ değerinden yaklaşık 10 kat yüksek olmasını sağlar.

Emtrisitabinin eliminasyonu primer olarak böbrekler yoluyla olur; uygulanan dozun tamamı idrar (yaklaşık %86) ve feçese (yaklaşık %14) geçer. Emtrisitabin dozunun %13'ü idrarda üç metabolit olarak bulunur. Emtrisitabinin sistemik klerensi yaklaşık 307 ml/dak.'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 10 saattir.

Tenofovir alafenamidin böbreklerden atılması ufak çaplı bir yol olup, dozun %1'inden azı idrar yoluyla elimine edilmektedir. Tenofovir alafenamid, çoğunlukla tenofovirin metabolizasyonu sonrasında elimine edilir. Tenofovir alafenamid ve tenofovirin medyan plazma yarı-ömrü sırasıyla 0.51 ve 32.37 saattir. Tenofovirin vücuttan eliminasyonu hem filtrasyon hem de aktif tübüler taşıma sistemi ile böbreklerden olmaktadır.

Yaş, cinsiyet ve etnisite

Kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir, kobisistat, emtrisitabine veya tenofovir alafenamid için yaş, cinsiyet ve etnisiteye bağlı klinik açıdan anlamlı bir farmakokinetik farklılık tanımlanmamıştır.

GENVOYA'nın kullanıldığı faz 2 ve faz 3 çalışmalarda, HIV enfeksiyonu olan hastalarda gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizleri, çalışılan yaş aralığında (12 - 82 yaş) yaşın tenofovir alafenamidin maruziyet derecesinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir.

GS-US-292-0106 çalışmasında GENVOYA alan yaşları 12 ile <18 olan 24 pediyatrik hastada sağlanan elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid maruziyetleri, hiç tedavi görmemiş erişkinlerde sağlanan tenofovir alafenamid maruziyetlerine benzer olarak bulunmuştur (table 9).

Tablo 9: Antiretroviral-naif adolesanlarda ve yetişkinlerde elvitegravir, kobisistat, emtricitabin ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği

| | Adolesanlar | | | | | Yetişkinler | | | | |
|---------------------------------|------------------------|---|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | GENVOYA | | | | | GENVOYA | | | | |
| | EVG ^a | KOB I ^a | FTC ^a | TAF ^b | TFV ^b | EVG ^a | KOB I ^a | FTC ^a | TAF ^c | TFV ^c |
| AUC _{tau} (ng•h/mL) | 23.84 0.1 (25.5) | 8.240 .8 (36.1)) ^b | 14.42 4.4 (23.9) | 242. 8 (57. 8) | 275. 8 (18. 4) | 22.79 7.0 (34.7) | 9.459 .1 (33.9) | 11.71 4.1 (16.6) | 206. 4 (71. 8) | 292. 6 (27. 4) |
| C _{max} (ng/mL) | 2.229. 6 (19.2) | 1.202 .4 (35.0) | 2.265. 0 (22.5) | 121. 7 (46. | 14.6 (20. 0) | 2.113. 1 (33.7) | 1.450 .3 (28.4) | 2.056. 3 (20.2) | 162. 2 (51. | 15.2 (26. 1) |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|----|----------------|-----------------|----------------|----------------|----|----------------|
| | |) | | 2) | | |) | | 1) | |
| C _{tau} (ng/mL) | 300.8 (81.0) | 25.0 (180.0) ^d | 102.4 (38.9) ^b | GD | 10.0 (19.6) | 287.3 (61.7) | 20.6 (85.2) | 95.2 (46.7) | GD | 10.6 (28.5) |

EVG=elvitegravir; COBI=kobicistat; FTC=emtrisitabine; TAF=tenofovir alafenamid fumarat; TFV=tenofovir

GD=geçerli değildir

Veriler, ortalama olarak sunulmuştur (%CV).

a n = 24 adolesan; n = 19 yetişkin

b n = 23 adolesan

c n = 539 (TAD veya 841 (TFY) yetişkin

d n = 15 adolesan

Böbrek bozukluğu

Sırasıyla kobisistat takviyeli elvitegravirin ve tenofovir alafenamid ile gerçekleştirilen çalışmalarda, elvitegravir, kobisistat, tenofovir alafenamid ya da tenofovirin farmakokinetiğinde sağlıklı gönüllüler ile şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) olanlar arasında klinik açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30mL/dak) (33.7 µg•sa/ml) olan hastalarda ortalama sistemik emtrisitabin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal (11.8µg•sa/mL) olan gönüllülerden yüksek olmuştur.

Karaciğer bozukluğu

Elvitegravir ve kobisistat birincil olarak karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Orta şiddette karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) 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 anlamlı klinik farklılıklar gözlenmemiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için elvitegravir veya kobisistat dozaj ayarlaması gerekmez. Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde araştırılmamıştır; ancak, emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer bozukluğunun etkisi sınırlı olmalıdır. Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Bu nedenle, hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamidin dozunun ayarlanması gerekmez. Ağır karaciğer bozukluğunun (Child-Pugh Sınıf C) elvitegravir, kobisistat veya tenofovir alafenamidin farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ko-enfeksiyonu

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği hepatit B ve/veya C virüsüyle ko-enfekte hastalarda tam olarak değerlendirilmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden (N=24) elde edilen sınırlı veriler, hepatit B ve/veya C virüsü enfeksiyonunun takviyeli elvitegravir maruziyetini klinik açıdan anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Elvitegravir bir *in vitro* bakteriyel mutajenisite testinde (Ames testi) ve 2,000 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'de uzamaya yol açma potansiyelinin düşük olduğunu ve önerilen 150 mg günlük doz değerindeki insan maruziyetinden en az 11 kat yüksek konsantrasyonlarda PR aralığını hafifçe uzatabileceğini ve sol ventriküler fonksiyonu azaltabileceğini göstermektedir. Otuzbeş sağlıklı gönüllüyü kapsayan bir insan klinik çalışmasında, başlangıçta ve en az 15 gün süreyle günde bir kez 150 mg kobisistat uygulaması sonrasında çekilen ekokardiyogramlar, sol ventrikül fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmalarında, kobisistat çiftleşme, fertilitite, gebelik veya fetal parametreler üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Ancak implantasyon sonrası kayıp artmış ve fetal ağırlık azalmış; günlük 125 mg/kg dozlarında sıçanlarda maternal vücut ağırlığı anlamlı düzeylere ulaşmıştır.

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi çalışmalarından elde edilen emtrisitabin hakkındaki klinik dışı veriler insanlarda özel bir hasara işaret etmemiştir.

Elvitegravir, kobisistat ve emtrisitabin sıçan ve farelerde düşük karsinojenite potansiyeli göstermiştir.

Sıçan ve köpeklerde ve tenofovir adefenamid ile gerçekleştirilen klinik dışı çalışmalar toksisitenin birincil hedef organlarının kemik ve böbrek olduğunu ortaya çıkarmıştır. GENVOYA uygulanmasından sonra, beklenenden en az dört kat yüksek tenofovir maruziyetlerinde, sıçanlarda ve köpeklerde düşük kemik mineral dansitesi olarak kemik toksisitesi gözlemlenmiştir.

Köpeklerin gözlerinde, GENVOYA uygulamasından sonra beklenenden sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 17 kat yüksek tenofovir adefenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir adefenamid geleneksel genotoksisite miktar tayinlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Sıçan ve farelerde tenofovir adefenamid uygulanması sonrası, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) uygulanmasına kıyasla daha düşük tenofovir maruziyeti elde edildiğinden, karsinojenite çalışmaları ve bir sıçan peri-postnatal çalışması yalnızca TDF ile yürütülmüştür. Üreme ve gelişim üzerinde karsinojenik potansiyel ve toksisite konvansiyonel çalışmalarında insanlar açısından hiçbir özel tehlike gösterilmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme

toksisitesi çalışmaları, çiftleşme, fertilitite, gebelik veya fetus parametreleri üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Ancak, tenofovir disoproksil fumarat, bir peri-postnatal toksisite çalışmasında anne için toksik olan dozlarda, yavruların viabilite indeksini ve ağırlığını azaltmıştır.

Çevresel risk değerlendirmesi

Etkin maddeler elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid fumarat çevresel olarak kalıcı maddelerdir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz (monohidrat olarak)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil selüloz

Silikon dioksit

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Film kaplama

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol (E1521)

Talk (E553B)

İndigo karmin alüminyum lake (E132)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

30°C altında ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır. Şişe kapağı sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı polipropilen bir kapağı olan ve polyesterle sarılı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe içinde 30 film kaplı tablet.

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

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

Adres: Maya Plaza
Yıldırım Oğuz Göker Cad. Orkide Sk.
No:A3 Kat:11 Akatlar, İstanbul

Tel: 0212 362 03 00 Faks: 0212 362 03 01

8. RUHSAT NUMARASI

2016 / 618

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--/--/---