

## 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 maddeler:

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

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak): 60,8 mg

Yardımcı maddeler için 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 veya tenofovire karşı bilinen dirençle ilişkili mutasyonu bulunmayan insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde aşağıdaki popülasyonlar için endikedir:

- yetişkinler ve vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri adolesanlarda
- vücut ağırlığı en az 25 kg olan ve toksisiteler nedeniyle alternatif rejimlerin uygun olmadığı 6 yaş ve üzeri çocuklarda.

(bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1)

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler ve vücut ağırlığı en az 25 kg olan 6 yaş ve üzeri çocuk hastalar.*

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 ya da ezilmemelidir.

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

#### **Böbrek yetmezliği**

Tahmini kreatinin klerensi ( $CrCl$ )  $\geq 30$  ml/dak. olan erişkin hastalarda veya adolesanlarda (vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri) GENVOYA'nın dozunun ayarlanması gerekmez.

Böbrek bozukluğu olan 12 yaşından küçük çocuklarda doz önerisinde bulunabilmek için herhangi bir veri mevcut değildir.

GENVOYA kullanımına ilişkin limitli veri olduğundan, 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**

6 yaşından küçük veya vücut ağırlığı 25 kg'dan az olan çocuklarda GENVOYA'nın güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu konuda veri mevcut değildir.

#### **Gebelik**

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

#### **Geriatrik 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.

Klerens için CYP3A'ya yüksek düzeyde bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonları ciddi veya yaşamı tehdit eden advers reaksiyon riski ile ilişkilendirilen aşağıdaki tıbbi ürünlerle birlikte uygulama kontrendikedir. Bu nedenle, GENVOYA bunlarla sınırlı olmamakla birlikte aşağıdakileri kapsayan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 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: pimozyd, lurasidon
- PDE-5 inhibitörleri: pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde kullanımında sildenafil
- sedatifler/hipnotikler: oral yoldan uygulanan midazolam, triazolam

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

- antikonvülzanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakteriyeller: rifampisin
- bitkisel ürünler: sarı kantaron (St. John’s wort; *Hypericum perforatum*)

Bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olan dabigatran eteksilat ile birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. 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 göz ardı 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. 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.

### 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 durum var ise tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi düşünülmelidir.

### 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. Lipitlerdeki artışı tedavi ile ilişkilendiren bazı kanıtlar vardır ama kilo artışı tedavi ile ilişkilendiren güçlü kanıt bulunmamaktadır. Kan lipidleri ve glikozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

### *In utero* maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleoz(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *In 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 bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglara *in utero* maruz kalan ve etiyojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulgular, özellikle nörolojik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımıyla ilişkili geçerli ulusal öneri kılavuzlarını etkilemez.

### İmmün reaktivasyon sendromu

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 başladıktan 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 ve otoimmün hepatit gibi) otoimmün hastalıkların oluşabileceği de bildirilmiştir; ancak otoimmün hastalıkların oluşma zamanı değişkendir ve tedaviye başladıktan 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 düşünülmesine 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).

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

GENVOYA, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil, lamivudine ya da HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan adefovir dipivoksil içeren ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

### Kontrasepsiyon gereklilikleri

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar en az 30 µg etinilestradiol ile progestogen olarak drospirenon ya da norgestimat içeren bir hormonal kontrasepsiyon yöntemiyle ya da güvenilir alternatif bir doğum kontrol yöntemiyle korunmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 4.6). GENVOYA'nın, diğer progestogen içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemleriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). GENVOYA ile birlikte uygulandıktan sonra drospirenon plazma konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir ve hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir (bakınız bölüm 4.5).

### Laktik asidoz

GENVOYA'nın bir bileşeni olan emtrisitabin ve tenofovir'in başka bir ön ilacı olan tenofovir DF dahil olmak üzere nükleosit analogların tek başına ya da diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanımıyla ölümcül vakalar da dahil, laktik asidoz ve steatozla birlikte

şiddetli hepatomegali bildirilmiştir. Laktik asidoz veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında bile hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren bütün hastalarda GENVOYA ile tedaviye ara verilmesi gerekir.

#### Pediyatrik popülasyon

GENVOYA'nın ortalama yaşı 10 (aralık 8 - 11 yaş) olan HIV 1 ile enfekte 23 pediyatrik hastaya uygulandığı bir klinik çalışmada (GS-US-292-0106), elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin, tenofovir ve tenofovir alafenamid ortalama maruziyetleri yetişkinlerde elde edilen ortalama maruziyetlerden daha yüksektir (%20 - %80) (bkz. bölümler 4.1 ve 5.2).

#### Gebelik

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde 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 azalmanın sonucunda virolojik başarısızlık ve HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riskinde artış meydana gelebilir. Dolayısıyla, GENVOYA tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve GENVOYA tedavisi görürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.6).

#### Yardımcı maddeler:

GENVOYA 60,8 mg laktoz monohidrat içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **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, HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil, 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 elvitegravirin maruziyetini etkileyebilir. CYP3A'yı indükleyen ilaçlarla birlikte uygulanması elvitegravirin plazma konsantrasyonlarında düşüşe yol açarak GENVOYA'nın terapötik etkisinin kaybına neden olabilir (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.5- Birlikte kullanımın kontrendike olduğu ilaçlar). Elvitegravirin, CYP2C9 ve/veya indüklenemez uridin difosfat glukoronozil transferaz (UGT) enzimlerini indüklemeye 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'yı inhibe eden ilaçlar, kobisistat klerensini azaltarak kobisistat plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

CYP3A metabolizmasına çok bağlı ve ilk geçiş metabolizması yüksek olan tıbbi ürünler, kobisistatla birlikte uygulandıklarında maruziyette büyük artışlara en yatkın olan ürünlerdir (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.5: Birlikte kullanımın kontrendike olduğu ilaçlar).

Kobisistat şu taşıyıcıların inhibitörüdür: 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

*In vitro* ve klinik farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları, emtrisitabinin 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 tek başına, 25 mg dozunda uygulanan tenofovir alafenamid düzeyleriyle karşılaştırılabilir düzeyler sağlanır. Başka bir P-gp ve/veya BCRP inhibitörüyle (örneğin: ketakonazol) kombine kullanımda, GENVOYA uygulanması sonrası elde edilen tenofovir alafenamid düzeylerinde olan artışlardan daha fazla artış beklenmez. Bir *in vitro* çalışmadan alınan sonuçlara göre tenofovir alafenamid ile ksantin oksidaz inhibitörlerinin (örn. febüksostat) birlikte uygulamasının *in vivo* tenofovire sistemik maruziyeti arttırması beklenmemektedir. *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 vivo* olarak CYP3A'nın bir inhibitörü ya da indüktörü değildir. Tenofovir alafenamid, bir *in vitro* OATP 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 iskiemiye (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, lurasidon, alfuzosin ve pulmoner arteriyel hipertansiyon için sildenafil gibi ilaçların birlikte kullanımını 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 tıbbi ürünlerin bir arada kullanımı kobisistat ve elvitegravir plazma konsantrasyonlarında önemli derecelerde 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 ↑ ile, 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 <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA 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 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 <sup>3</sup> Vorikonazol <sup>3</sup> Posakonazol <sup>3</sup> 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.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>Antimikrobakteriyeller</b>		
Rifabutin (150 mg iki günde bir) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (günde bir kez 150 mg)	<p>Güçlü bir CYP3A indüktörü olan rifabutinin birlikte uygulanması, kobisistat ve elvitegravirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecelerde azaltabilir; bu da terapötik etkinlikte azalma ve direnç oluşumuyla sonuçlanabilir.</p> <p>Rifabutin: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>25-O-desasetil-rifabutin EAA: ↑ % 525 C<sub>min</sub>: ↑ %394 C<sub>maks</sub>: ↑ % 384</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↓ % 21 C<sub>min</sub>: ↓ 67 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ % 66 C<sub>maks</sub>: ↔</p>	<p>GENVOYA ile rifabutinin birlikte uygulanması önerilmez.</p> <p>Birlikte kullanımları gerekiyorsa, rifabutinin 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. Rifabutinin dozunun daha fazla azaltılması 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>
<b>Anti-hepatit C virüsü ilaçları</b>		
Ledipasvir (90 mg günde bir kez) / Sofosbuvir (400 mg günde bir kez) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)/ Emtrisitabin (200 mg günde bir kez) / Tenofovir alafenamid (10 mg günde bir kez) <sup>5</sup>	<p>Ledipasvir: EAA: ↑ % 79 C<sub>min</sub>: ↑ %93 C<sub>maks</sub>: ↑ %65</p> <p>Sofosbuvir: EAA: ↑ %47 C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↑ % 28</p> <p>Sofosbuvirin GS-566500 metaboliti:</p>	Ledipasvir/sofosbuvir ve GENVOYA'nın birlikte kullanımında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	<p>EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvirin GS-331007 metaboliti: EAA: ↑ % 48 C<sub>min</sub>: ↑ % 66 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 46 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↑ % 53 C<sub>min</sub>: ↑ %225 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir (400 mg günde bir kez)/ Velpatasvir (100 mg günde bir kez)/ Elvitegravir (150 mg günde bir kez)/ Kobisistat (150 mg günde bir kez)/ Emtrisitabin (200 mg günde bir kez)/ Tenofovir alafenamid (10 mg günde bir kez)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↑ %37 C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↑ %48 C<sub>min</sub>: ↑ %58 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↑ %50 C<sub>min</sub>: ↑ %60 C<sub>maks</sub>: ↑ %30</p>	<p>Sofosbuvir/velpatasvir ve GENVOYA'nın birlikte kullanımında doz ayarlaması gerekmemektedir.</p>

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	<p>Elvitegravir: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Kobisistat: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ %103 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↓ %20</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (günde bir kez 400 mg/100 mg/100 mg+100 mg)<sup>7/</sup> 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)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↑ %27</p> <p>Sofosbuvir metabolit GS- 331007: EAA: ↑ %43 C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ %46 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir: EAA: ↑ %171 C<sub>min</sub>: ↑ %350 C<sub>maks</sub>: ↑ %92</p> <p>Elvitegravir: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ %32 C<sub>maks</sub>: ↔</p>	<p>Sofosbuvir/velpatasvir/vo ksilaprevir ve GENVOYA'nın birlikte kullanımında doz ayarlaması gerekmemektedir.</p>

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	<p>Kobisistat: EAA: ↑ %50 C<sub>min</sub>: ↑ %250 C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C<sub>min</sub>: Uygulanabilir değildir C<sub>maks</sub>: ↓ %21</p>	

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>Makrolid grubu antibiyotikler</b>		
Klaritromisin	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşimi çalışılmamıştır.  GENVOYA ile birlikte kullanıldığında klaritromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir.	Klaritromisin dozlaması, kobisistatın CrCl ve serum kreatinin düzeylerine etkisi dikkate alınarak hastanın CrCl'sine dayanmalıdır (bkz. bölüm 4.8). CrCl'si $\geq$ 60 ml/dak. olan hastalar: klaritromisin dozunun ayarlanması gerekmez.  CrCl'si 30 ml/dak. ile 60 ml/dak. arası olan hastalar: klaritromisindozu %50 azaltılmalıdır.
Telitromisin	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  GENVOYA ile birlikte kullanıldığında telitromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir.	GENVOYA ile birlikte kullanımda klinik izlem önerilir.
<b>ANTIKONVULSANLAR</b>		
Karbamazepin (200 mg günde iki kez)/ Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)	Potent bir CYP3A indüktörü olan karbamazepin ile birlikte uygulanması kobisistat'ın plazma konsantrasyonunun belirgin bir şekilde azalmasına neden olabilir.  Elvitegravir: EAA: ↓ % 69 C <sub>min</sub> : ↓ % 97 C <sub>maks</sub> : ↓ %45  Kobisistat: EAA: ↓ % 84 C <sub>min</sub> : ↓ % 90 C <sub>maks</sub> : ↓ %72	Karbamazepin kobisistat'ın ve elvitegravir'in plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır dolayısıyla terapötik etkinin azalmasına ve direnç gelişimine neden olabilir. GENVOYA'nın karbamazepin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

<b>Terapötik grubuna göre ilaçlar</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi<sup>1</sup></b>	<b>GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
	<p>Karbamazepin: EAA: ↑ %43 C<sub>min</sub>: ↑ %51 C<sub>maks</sub>: ↑ %40</p> <p>karbamazepin-10,11- epoksit: EAA: ↓ %35 C<sub>min</sub>: ↓ %41 C<sub>maks</sub>: ↓ %27</p>	

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>GLUKOKORTİKOİDLER</b>		
<b>Kütanöz ürünler dışındaki tüm kortikosteroidler</b>		
<p>Primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen kortikosteroidler (betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamsinolon).</p>	<p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>GENVOYA ile birlikte uygulandığında bu ürünlerin plazma konsantrasyonları artarak düşük serum kortizol konsantrasyonlarına neden olabilir.</p>	<p>GENVOYA ile CYP3A (örn. flutikazon propionat veya diğer inhale ya da nazal kortikosteroidler) tarafından metabolize edilen kortikosteroidlerin (örn. flutikazon propionat veya diğer inhale ya da nazal kortikosteroidler) eşzamanlı kullanımı, Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkilerin gelişme riskini artırabilir.</p> <p>CYP3A tarafından metabolize edilen kortikosteroidlerle birlikte uygulama önerilmez, ancak hasta için potansiyel faydası riske ağır basıyorsa uygulanabilir fakat bu durumda da hastaların sistemik kortikosteroid etkiler için izlenmesi gerekir. CYP3A metabolizmasına daha az bağımlı olan alternatif kortikosteroidler örn. intranazal veya inhalasyonla kullanıma yönelik beklometazon özellikle uzun süreli kullanım için düşünülebilir.</p>
<b>ANTASİTLER</b>		

<b>Terapötik grubuna göre ilaçlar</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi<sup>1</sup></b>	<b>GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
Magnezyum/alüminyum içeren anti-asit süspansiyon (20 ml tek doz) / Elvitegravir (50 mg tek doz) / Ritonavir (100 mg tek doz)	Elvitegravir (antacid süspansiyon ± 2 saat sonra):  EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Elvitegravir (eş zamanlı uygulama): EAA: ↓ %45 C <sub>min</sub> : ↓ % 41 C <sub>maks</sub> : ↓ %47	Gastrointestinal kanaldaki yerel kompleks oluşumuna bağlı olarak (gastrik pH'daki değişikliklere bağlı değil) antasitlerle elvitegravirin plazma konsantrasyonları daha düşük olur.  GENVOYA ile antacid uygulaması arası en az 4 saat süre bırakılması önerilir. Diğer asit azaltıcı ilaçlar (örn., H <sub>2</sub> -reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri) hakkında bilgi için bkz. "Diğer ilaçlarla gerçekleştirilen çalışmalar".
<b><i>GIDA TAKVİYELERİ</i></b>		
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.
<b><i>ORAL ANTİDİYABETİKLER</i></b>		
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.
<b><i>NARKOTİK ANALJEZİKLER</i></b>		
Metadon (80-120 mg) /	Metadon:	Metadon dozunun

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)	EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Kobisistat: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	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 <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> : ↔	Buprenorfin / nalokson dozunun ayarlanması gerekmez.
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Drospirenon/Etinilestradiol (3 mg/0.02 mg tek doz)/ Kobisistat (günde bir kez 150 mg)	GENVOYA ile etkileşim çalışılmamıştır.  Beklenen Drospirenon: EAA: ↑	Kobisistat içeren ürünler ile birlikte uygulandığında drospirenon plazma konsantrasyonları yükselebilir. Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir.
Norgestimat (0.180/0.215/0.250 mg günde bir kez)/ Etinilestradiol (0.025 mg günde bir kez)/ Emtrisitabin/Tenofovir	Norelgestromin: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	GENVOYA bir hormonal kontraseptif ile birlikte uygulanırken dikkatli

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
alafenamid (200/25 mg günde bir kez) <sup>6</sup>	Norgestrel: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Etinilestradiol: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	olunmalıdır. Hormonal kontraseptif en az 30 µg etinilestradiol içermeli ve progestojen olarak drospirenon ya da norgestimat içermelidir veya hastalar alternatif bir güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. bölümler 4.4 ve 4.6).
Norgestimat (0.180 / 0.215 mg günde bir kez) / Etinilestradiol (0.025 mg günde bir kez) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez) <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> : ↔	Progestojen maruziyetindeki büyük artışların uzun süreli etkileri bilinmemektedir.
<b>ANTİ ARİTMİKLER</b>		
Digoksin (0.5 mg tek doz) / Kobisistat (150 mg çoklu doz)	Digoksin: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↑ % 41	Digoksin GENVOYA ile kombine edildiğinde digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir.
Disopramid Flekainid Sistemik lidokain Meksiletin Propafenon	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  Kobisistat ile birlikte kullanımda anti-aritmik ilaçların konsantrasyonları yükselebilir.	GENVOYA ile birlikte kullanımda dikkatli olunması ve klinik izlem gerekir.
<b>ANTİ HİPERTANSİFLER</b>		
Metoprolol Timolol	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  Kobisistat ile birlikte	Bu ilaçlar GENVOYA ile birlikte uygulandığında klinik izlem önerilir; dozda bir azaltma gerekebilir.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	kullanımda beta blokerlerin konsantrasyonları yükselebilir.	
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.
<b>ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>		
Bosentan	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  GENVOYA ile birlikte uygulanması elvitegravir ve/veya kobisistat maruziyetinde azalma, terapötik etkinin kaybı ve direnç gelişimine neden olabilir.	Alternatif endotelin reseptör antagonistlerinin kullanımı düşünülebilir.
<b>ANTİKOAGULANLAR</b>		
Dabigatran	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  GENVOYA ile birlikte uygulanması, diğer güçlü P-gp inhibitörlerinde görülen benzer etkilerle dabigatran plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	GENVOYA'nın dabigatran ile birlikte uygulanması kontrendikedir.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  GENVOYA ile birlikte uygulanması yüksek DOAC plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir, bu da kanama riskinde artışa yol açabilir.	GENVOYA ile apiksaban, rivaroksaban veya edoksabanın birlikte uygulanması önerilmez.
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.
<b>İNHALE BETA AGONİSTLER</b>		
Salmeterol	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  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.
<b>HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Rosuvastatin (10 mg tek doz) / Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)	Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Rosuvastatin: EAA: ↑ % 38 C <sub>min</sub> : Uygulanabilir değildir C <sub>maks</sub> : ↑ % 89	Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında rosuvastatin konsantrasyonları geçici olarak yükselir.  GENVOYA ile birlikte uygulandığında rosuvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
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 artar. GENVOYA ile birlikte uygulandığında, dikkatli izlemeyle mümkün olan en düşük atorvastatin dozuyla başlanır.
Pitavastatin	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında pitavastatin konsantrasyonları yükselebilir.	GENVOYA'nın pitavastatin ile birlikte kullanımında dikkatli olunması gerekir.
Pravastatin Fluvastatin	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında bu HMG Co-A redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonların geçici olarak yükselmesi beklenir.	GENVOYA ile birlikte uygulandığında dozlarının ayarlanması gerekli değildir.
Lovastatin Simvastatin	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.	GENVOYA ile lovastatin ve simvastatinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
<b>FOSFODİESTERAZ TİP-5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  PDE-5 inhibitörleri primer olarak CYP3A tarafından metabolize olur.  GENVOYA ile birlikte	GENVOYA ile pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafilin birlikte kullanımı kontrendikedir.  GENVOYA ile pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde tadalafil

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	uyulandığında sildenafil ve tadalafilin plazma konsantrasyonları yükselebilir; bu durum PDE-5 inhibitörü ilişkili advers reaksiyonlara neden olabilir.	birlikte uygulanacaksa doz azaltması dahil dikkatli olunması gerekir.  GENVOYA kullanılmaktaayken 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.
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
Sertralin (50 mg tek dozda) / Elvitegravir (günde bir kez 150mg) /Kobisistat (günde bir kez 150mg) /Emtrisitabin (günde bir kez 200mg)/ Tenofovir alafenamid (günde bir kez 10mg) <sup>5</sup>	Elvitegravir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔  Sertralin: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>maks</sub> : ↔	GENVOYA ile eş zamanlı kullanıldığında sertralin konsantrasyonları etkilenmez.  GENVOYA ile birlikte uygulandığında dozlarının ayarlanması gerekli değildir.
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.
<b>İMMÜN SUPRESANLAR</b>		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.  Kobisistatla birlikte	GENVOYA ile birlikte uygulandıklarında terapötik izlem gerekir.

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	kullanımında bu immün supresan ilaçların konsantrasyonları yükselebilir.	
<b>SEDATİF / HİPNOTİKLER</b>		
<p>Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem</p>	<p>GENVOYA bileşenlerinden herhangi biri ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>Triazolam primer olarak CYP3A ile metabolize olur. GENVOYA ile birlikte kullanımda bu ilacın plazma konsantrasyonu yükselebilir; bu durum ciddi ve/veya yaşamı tehdit edebilecek advers reaksiyonlara neden olabilir.</p> <p>Diazepam de dahil başka benzodiazepinlerin konsantrasyonları, GENVOYA ile birlikte uygulandığında artabilir.</p> <p>Lorazepamın CYP dışı aracılı eliminasyon yollarına dayanarak, GENVOYA ile birlikte uygulamayla, plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir etki olması beklenmez.</p>	<p>GENVOYA ile triazolamın birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).</p> <p>Diğer sedatif/hipnotikler için doz azaltması gerekebilir; konsantrasyonların izlenmesi önerilir.</p>
<p>Oral uygulanan midazolam (2.5 mg tek doz)/ Tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg)</p> <p>Damar içinden uygulanan midazolam (1 mg tek doz)/ Tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg)</p>	<p>Midazolam: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>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.</p>	<p>GENVOYA ile oral uygulanan midazolam birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. 4.3).</p>

Terapötik grubuna göre ilaçlar	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki değişim yüzdesi <sup>1</sup>	GENVOYA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTI-GUT İLAÇLAR</b>		
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.

N/C = Hesaplanmamıştır.

DOAC= direkt oral antikoagulanlar

- 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.
- 5 Bu çalışma GENVOYA kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- 6 Bu çalışma emtrisitabin/tenofovir alafenamid kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- 7 Bu çalışma HCV enfekte hastalarda voksilaprevir maruziyeti elde etmek için ilave 100 mg voksilaprevir ile 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.

#### **Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlar ile etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

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

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

##### **Gebelik dönemi**

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 fertilityle ilgili parametreler, gebelik, fetal gelişim, doğurma veya postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir. Tenofovir alafenamid ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları fertilityle ilgili parametreler, gebelik veya fetal gelişim üzerinde herhangi bir zararlı etkileşim göstermemektedir (bakınız bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında 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 azalmanın sonucunda virolojik başarısızlık ve HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riskinde artış meydana gelebilir. Dolayısıyla, GENVOYA tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve GENVOYA tedavisi görülürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.6).

#### **Laktasyon dönemi**

Elvitegravir, kobisistat ya da tenofovir alafenamidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emtrisitabin ise insan sütüne geçmektedir. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin süte geçtiği 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 etkiler**

Hastalar, GENVOYA tedavisi sırasında baş dönmesini de içeren sersemlik hali rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonlar değerlendirmesi, 2396 hastanın GENVOYA aldığı tüm Faz 2 ve Faz 3 çalışmalardan elde edilen güvenlilik verilerine ve pazarlama sonrası tecrübeye dayanmaktadır. Klinik çalışmalarda 144 hafta süresince en sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (%11), ishal (%7), ve baş ağrısıdır (%6). (GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 Faz 3 klinik çalışmaların GENVOYA alan 866 tedavi almamış yetişkin hastasından elde edilen toplu veriler).

## 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 ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ) veya çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 2: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi**

Sıklık	Advers reaksiyon
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	anemi <sup>1</sup>
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın:	anormal rüyalar
Yaygın olmayan:	İntihar düşüncesi ve intihar girişimi (depresyon ya da psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda), depresyon <sup>2</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın:	baş ağrısı, baş dönmesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	bulantı
Yaygın:	ishal, kusma, karın ağrısı, şişkinlik
Yaygın olmayan:	dispepsi
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın:	döküntü
Yaygın olmayan:	anjioödem <sup>3,4</sup> , kaşıntı, ürtiker <sup>4</sup>
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Yaygın:	yorgunluk

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

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

<sup>3</sup>Bu advers reaksiyon, emtrisitabin içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimle tanımlanmıştır.

<sup>4</sup>Bu advers reaksiyon, tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimle tanımlanmıştır.

## Belirli advers reaksiyonların açıklaması

### *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 rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir (bkz. bölüm 4.4). Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit

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 144 hafta penceresine kadar stabil kalmıştır. 144 haftalık uygulama sonrası, daha önceden tedavi almamış hastalarda başlangıç değerlerinden ortalama değişimin  $0.04 \pm 0.12$  mg/dl ( $3.5 \pm 10.6$   $\mu$ mol/l) olduğu gözlenmiştir. GENVOYA grubunda 144. haftada başlangıca göre ortalama artışlar, elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil (fumarat olarak) 245 mg (E/C/F/TDF) grubundakinden daha düşüktür (fark  $-0.04$ ,  $p < 0.001$ ).

#### *Lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler*

Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda her iki tedavi grubunda 144. 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 144. haftada başlangıca göre medyan artış E/C/F/TDF'e 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 144. haftada başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değişiklik GENVOYA grubunda 0.2 (-0.3, 0.7) ve E/C/F/TDF grubunda 0.1 (-0.4, 0.6) olmuştur (tedavi grupları arasındaki fark için  $p = 0.006$ ).

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

#### **Pediyatrik popülasyon**

GENVOYA'nın güvenliliği ya daha önce hiç tedavi almamış (GS-US-292-0106, n = 50) ya da virolojik olarak baskılanmış (GS-US-292-0115, n = 50) 12 ile < 18 yaşları arasında,  $\geq 35$  kg ağırlığındaki HIV-1 ile enfekte adolesan hastalarda ve 8 ile < 12 yaşları arasında, > 25 kg ağırlığındaki virolojik olarak baskılanmış çocuklarda (GS-US-292-0106, n = 23) 48 haftaya kadar değerlendirilmiştir. GENVOYA tedavisi alan pediyatrik hastalarda güvenlilik profili erişkinlerdekine benzer olarak bulunmuştur.

#### **Diğer özel popülasyonlar**

##### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

GENVOYA'nın güvenliliği HIV-1 ile enfekte 248 hastada, 144 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 yetmezliği olan hastalar (Cockcroft-Gault yöntemine göre tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR<sub>CG</sub>] 30-69 ml/dak. olan) dahil edilmiştir. Hafif - orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda

GENVOYA'nın güvenilirlik profili, böbrek işlevlerinin normal olduğu hastalardakine benzer olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 5.1).

#### *HIV ve HBV ile ko-enfekte hastalar*

GENVOYA'nın güvenilirliği, hastaların başka bir antiretroviral rejimden (72 hastanın 69'unda tenofovir disoproksil fumarat içeren) GENVOYA'ya geçiş yaptığı açık etiketli bir klinik çalışmada 48. haftaya kadar (GS-US-292-1249) HIV için tedavi almakta olan 72 HIV/HBV ile koenfekte hastada değerlendirilmiştir. Sınırlı veriye dayanarak GENVOYA'nın HIV/HBV koenfeksiyonlu hastalardaki güvenilirlik profili, HIV-1 monoenfeksiyonlu hastalardakiyle benzerdir.

#### 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 deoksiribonukleik asit (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-ilacıdır. 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 HBV virüsüne karşı aktivite gösterir.

### *In vitro* antiviral aktivite

Elvitegravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid hücre kültüründe sinerjistik 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<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> değerleri 0.1 ile 1.3 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> değerleri 0.0013 ile 0.64 µM 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 µM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0.007 ile 1.5 µM 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> değerleri 0.10 ile 12.0 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC<sub>50</sub> değerleri 0.91 ile 2.63 nM aralığındadır).

### Direnç

### *In vitro*

Elvitegravire karşı azalmış duyarlılık 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 kobisistata 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 ve GS-US-292-0111 Faz 3 çalışmalarında, GENVOYA alan daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastaların toplu analizinde, virolojik başarısızlığı doğrulanan veya 144'üncü hafta penceresinde veya çalışma ilacını erken bırakma durumunda HIV-1 RNA değeri  $\geq 400$  kopya/ml olan tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatlarında genotipleme işlemi yapılmıştır. 144. haftaya kadar, E/C/F/TDF tedavi grubunda değerlendirilebilir genotipik verilere sahip 20 hastanın 12'sinden (867 hastanın 12'si [%1,4]) elde edilen tedavisi başarısızlığı izolatları ile karşılaştırıldığında, eşleştirilmiş başlangıç ve GENVOYA tedavi başarısızlığı izolatlarından elde edilen değerlendirilebilir genotipik verilere sahip 22 hastadan 12'sinde (866 hastadan 12'si [%1,4]) bir ya da daha fazla primer elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamid direnciyle ilişkili mutasyon gözlenmiştir. GENVOYA grubunda direnç gelişimi görülen 12 hastadan elde edilen HIV-1 izolatlarında ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 11) ve K65R/N (n = 2), integrasda T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ve N155H (n = 2) mutasyonlarıydı. E/C/F/TDF grubunda direnç gelişimi görülen 12 hastadan elde edilen HIV-1 izolatlarında ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ve L210W (n=1), integrasda E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) ve N155H/S (n=3) mutasyonlarıydı. Her iki tedavi grubunda olan hastalardan elde edilen ve elvitegravire direnç mutasyonları geliştiren HIV-1 izolatlarının çoğunluğu, hem emtrisitabine hem de elvitegravire direnç mutasyonları geliştirmiştir.

Final direnç analizi popülasyonundaki hastaların fenotipik analizlerinde, E/C/F/TDF grubundaki 20 hastanın 7'sinden (%35) alınan HIV-1 izolatlarına kıyasla, GENVOYA grubunda 22 hastadan 7'sinde (%32) elvitegravire düşük duyarlılığı olan HIV-1 izolatları vardı; E/C/F/TDF grubundaki 7 hastadan (%35) alınan HIV-1 izolatlarına kıyasla, GENVOYA grubundaki 8 hastada (%36) emtrisitabine düşük duyarlılığı olan HIV-1 izolatları vardı. GENVOYA grubundan 1 hasta (22'de 1 [%4.5]) ve E/C/F/TDF grubunda 2 hasta (20'de 2 [%10]) tenofovir düşük duyarlılık göstermiştir.

### *Virolojik olarak baskılanmış hastalar*

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda gerçekleştirilen bir klinik çalışmada (GS-US-292-0109, n = 959), emtrisitabin /tenofovir disoprosil fumarat ve üçüncü bir ajan içeren bir

şemadan GENVOYA'ya geçiş yapılan 3 hastada 96 hafta'ya kadar GENVOYA'ya karşı tedaviyle ilişkili bir direnç tanımlanmıştır (M184M/I; M184I+E92G;M184V+E92Q).

#### *HIV ve HBV ile Koenfekte Hastalarda*

48 hafta GENVOYA alan kronik hepatit B ile koenfekte, virolojik olarak baskılanmış HIV olan hastalardaki bir klinik çalışmada (GS-US-292-1249, n = 72), 2 hasta direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu 2 hastada, HIV-1 veya HBV'de GENVOYA'nın bileşenlerinden herhangi birine dirençle ilişkili amino asit substitüsyonları saptanmamıştır.

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

Elvitegravir-dirençli virüsler INSTI raltegravir, mutasyon tipi ve sayısına bağlı olarak değişen derecelerde çapraz direnç göstermiştir. T66I/A mutasyonu gösteren virüsler raltegravir duyarlı olmaya devam ederken, diğer mutasyon tiplerinin çoğunda raltegravir duyarlılıkta azalma görülmüştür. Elvitegravir veya raltegravir direnç mutasyonu gösteren virüsler dolutegravir 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 abakavir, 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 elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil (fumarat olarak) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) olacak 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 log<sub>10</sub> 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/mm<sup>3</sup> (değer aralığı 0-1,360) idi ve hastaların %13'ünde CD4+ hücre sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup>'den azdı.

GENVOYA, 144. haftada E/C/F/TDF'ye kıyasla, HIV-1 RNA < 50 kopya/ml'ye ulaşmada istatistiksel olarak üstünlük göstermiştir. Yüzde olarak fark %4.2'dir (95% GA: %0.6 ila %7.8). 48. Hafta ve 144. haftadaki havuzlanan tedavi sonuçları Tablo 3'tedir.

**Tablo 3: GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında, 48'inci ve 144'üncü hafta penceresindeki toplu virolojik sonuçlar<sup>a,b</sup>**

	48. Hafta		144. Hafta	
	GENVOYA (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	GENVOYA (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/ml</b>	%92	%90	%84	%80
Tedavi farklılığı	%2,0 (%95 GA: -%0,7 ile %4,7 arası)		%4,2(%95 GA: %0,6 ile %7,8 arası)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/ml<sup>c</sup></b>	%4	%4	%5	%4
<b>48'inci ya da 144'üncü hafta penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastalar</b>	%4	%6	%11	%16
Advers etki ya da ölüm nedeniyle çalışma ilacı kesilen <sup>d</sup>	%1	%2	%1	%3
Advers etki dışında bir nedenle çalışma ilacı kesilen ve son mevcut HIV-1 RNA verisi < 50 kopya/ml <sup>e</sup>	%2	%4	%9	%11
Çalışmada olmasına rağmen ölçüm zamanı verisi bulunmayan	%1	<%1	%1	%1
<b>Alt gruplara göre HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/ml olan hastaların oranı</b>				
<b>Yaş</b>				
< 50 yaş	716/777 (%92)	680/753 (%90)	647/777(%83)	602/753(%80)
≥ 50 yaş	84/89 (%94)	104/114 (%91)	82/89(%92)	92/144 (%81)
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	674/733 (%92)	673/740 (%91)	616/733 (%84)	603/740(%81)
Kadın	126/133 (%95)	111/127 (%87)	113/133 (%85)	91/127 (%72)
<b>İrk</b>				
Siyah ırk olan	197/223 (%88)	177/213 (%83)	168/223 (%75)	152/213(%71)
Siyah ırk olmayan	603/643 (%94)	607/654 (%93)	561/643 (%87)	542/654(%83)
<b>Başlangıç viral yük</b>				
≤ 100,000 kopya/ml	629/670 (%94)	610/672 (%91)	567/670 (%85)	537/672(%80)
> 100,000 kopya/ml	171/196 (%87)	174/195 (%89)	162/196 (%83)	157/195(%81)
<b>Başlangıç CD4+ hücre sayısı</b>				
< 200 hücre/mm <sup>3</sup>	96/112 (%86)	104/117 (%89)	93/112 (%83)	94/117 (%80)
≥ 200 hücre/mm <sup>3</sup>	703/753 (%93)	680/750 (%91)	635/753 (%84)	600/750(%80)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopya/ml</b>	%84,4	%84,0	%81,1	%75,8
Tedavi farklılığı	%0,4 (%95 GA: -3,0 ile %3,8		%5,4 (%95 GA:%1,5 ile %9,2	

	arası)	arası)
--	--------	--------

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

- 48'inci hafta 294 - 377'inci günler (bu günler de dahil) arasındır;144.'üncü hafta 966 ve 1049'uncu günler (bu günler de dahil) arasındır.
- Her iki çalışmada da, hastalar, başlangıç HIV-1 RNA'sına göre ( $\leq 100,000$  kopya/ml,  $> 100,000$  kopya/ml ila  $\leq 400,000$  kopya/ml, veya  $> 400,000$  kopya/ml), CD4+ hücre sayımına göre ( $< 50$  hücre/ $\mu$ L, 50-199 hücre/ $\mu$ L veya or  $\geq 200$  hücre/ $\mu$ L) ve bölgeye göre (ABD veya ABD dışı) katmanlandırılmıştır.
- Çalışmaya dahil edilen hastalardan 48'inci hafta ya da 144'üncü hafta penceresinde HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopya/ml olan hastaları; etkinlik sağlanamadığından ya da etkinlik azalması nedeniyle çalışmayı erken terk eden hastaları; advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması / etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terk eden ve çalışmayı terk ettiğinde viral değerleri  $\geq 50$  kopya/ml olan hastaları kapsamaktadır.
- Çalışma başlangıcından 48'inci hafta penceresine kadar advers etki ya da ölüm görülen hastalardan, tanımlanmış veri değerlendirme penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastaları kapsamaktadır.
- Advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması veya etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terk eden; 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/mm<sup>3</sup> iken, E/C/F/TDF-uygulanmış hastalarda bu artış 211 hücre/mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur (p = 0.024), ve 144. haftada GENVOYA uygulanmış hastalarda 326 hücre/mm<sup>3</sup> ve E/C/F/TDF-uygulanmış hastalarda 305 hücre/mm<sup>3</sup>'dür (p=0.06).

#### *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) efavirenz (EFV)/emtrisitabin (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/mm<sup>3</sup> (değer aralığı 79-1,951) idi. Hastalar daha önce aldıkları protokole göre strafiye 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<sup>a</sup> ve 96'nci<sup>b</sup> hafta penceresindeki sonuçları**

	48 Hafta		96 Hafta	
	GENVOYA (n = 959)	Başlangıç protokolü (n = 477)	GENVOYA (n = 959)	Başlangıç protokolü (n = 477)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/ml</b>	%97	%93	%93	%89
Tedavi farklılığı	%4,1 (%95 GA: -%1,6 ile %6,7 arası, p < 0.001 <sup>c</sup> )		%3,7 (%95 GA: %0,4 ile %7,0 arası, p < 0.017 <sup>c</sup> )	
<b>HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 kopya/ml<sup>d</sup></b>	%1	%1	%2	2%
<b>48'inci ve 96'nci haftada virolojik verisi bulunmayan hastalar</b>	%2	%6	%5	%9
Advers etki ya da ölüm nedeniyle çalışma ilacı kesilen <sup>e</sup>	%1	%1	%1	%3
Advers etki dışında bir nedenle çalışma ilacı kesilen ve son mevcut HIV-1 RNA verisi < 50 kopya/ml <sup>f</sup>	%1	%4	%3	%6
Çalışmada olmasına rağmen ölçüm zamanı verisi bulunmayan	%0	<%1	%1	<%1
<b>Önceki tedavi rejimine göre HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/ml'ye ulaşan hastaların oranı (%)</b>				
EFV/FTC/TDF	%96	%90	%90	%86
FTC/TDF artı takviyeli atazanavir	%97	%92	%92	%88
E/C/F/TDF	%98	%97	%96	%93

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

- elvitegravir/kobisistat/emtrisitabine/ tenofovir disoproksil fumarat
- 48'inci hafta penceresinden kastedilen, çalışmaya ilk hastanın dahil edilmesinden itibaren 294 - 377'inci günler (bu günler de dahil) arasındır.
  - 96'inci hafta penceresinden kastedilen, çalışmaya ilk hastanın dahil edilmesinden itibaren 630 - 713'üncü günler (bu günler de dahil) arasındır.
  - Virolojik başarımın 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 testindendi.
  - Çalışmaya dahil edilen hastalardan 48'inci hafta ya da 96'inci hafta penceresinde HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopya/ml olan hastaları; etkinlik sağlanamadığından ya da etkinlik azalması nedeniyle çalışmayı erken terk eden hastaları; advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması / etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terk eden ve çalışmayı terk ettiğinde viral değerleri  $\geq 50$  kopya/ml olan hastaları kapsamaktadır.
  - Çalışma başlangıcından 48'inci hafta penceresine kadar advers etki ya da ölüm görülen hastalardan, tanımlanmış veri değerlendirme penceresinde virolojik verisi bulunmayan hastaları kapsamaktadır.
  - Advers etki, ölüm ya da etkinlik sağlanamaması veya etkinlik azalması dışı nedenlerle çalışmayı terk eden; 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 bozukluğu olan hastada (eGFR<sub>CG</sub>: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<sub>CG</sub> < 50 ml/dakika, 162 hastada eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 50$  ml/dakika vardı. Başlangıçta medyan eGFR, 56 ml/dakika idi. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 664 hücre/mm<sup>3</sup> (değer aralığı 126-1813) idi.

Yüz kırk dördüncü haftada tedavisi GENVOYA'ya değiştirilen hastaların %83.1'inin (197/237) HIV-1 RNA düzeyleri 50 kopya/ml altında kalmaya devam etmiştir.

#### *HIV ve HBV ile Koenfekte Hastalar*

Açık etiketli GS-US-292-1249 çalışmasında, GENVOYA'nın etkililiği ve güvenliliği HIV-1 ve kronik hepatit B ile koenfekte yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. 72 hastadan 69'u daha önce TDF içeren antiretroviral tedavi almaktaydı. GENVOYA ile tedaviye başlanırken, 72 hastanın HBV DNA baskılanması olarak veya olmayarak en az 6 aydır baskılanmış HIV'i (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml) ve kompanse karaciğer fonksiyonu vardır. Ortalama yaş 50'dir (aralık 28-67), hastaların %92'si erkek, %69'u beyaz ırktan, %18'i siyah ırktan ve %10'u sarı ırktandır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 636 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık 263-1498) olmuştur. Hastaların başlangıçta %86'sı (62/72) HBV baskılanmıştır (HBV DNA < 29 IU/ml) ve %42'si (30/72) HBeAg pozitifdir.

Başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalar arasında 1/30 (%3.3) hasta 48. haftada anti-HBe'ye serokonversiyon elde etmiştir. Başlangıçta HBsAg pozitif olan hastalar arasında 3/70 (%4.3) hasta 48. haftada anti-HBs'ye serokonversiyon elde etmiştir.

GENVOYA'ya geçtikten sonra hastaların %92'si (66/72) 48. haftada HIV-1 RNA <50 kopya/ml düzeyini korumuştur. 48. haftada, CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişim -2 hücre/mm<sup>3</sup> olmuştur. 48. haftada eksik = başarısız analizi kullanıldığında %92 (66/72 hasta) hastada HBV DNA < 29 IU/ml olmuştur. Başlangıçta HBV baskılanmış olan 62 hastadan 59'u baskılanmış olarak kalmıştır ve 3 hastada veriler eksiktir. Başlangıçta HBV baskılanmış olmayan (HBV DNA  $\geq$  29 IU/ml) 10 hastadan 7'si baskılanmış hale gelmiş, 2'si saptanabilir kalmıştır ve 1 hastada veriler eksiktir.

Daha önce tedavi almamış HIV/HBV ile koenfekte hastalarda GENVOYA kullanımıyla ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur.

#### *Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler*

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, 144 haftalık tedaviden sonra GENVOYA kemik mineral yoğunluğunda (BMD) kalça (ortalama değişim: %-0.8 karşı %-3.4, p<0.001) ve lomber omurga (ortalama değişim: %-0.9 karşı %-3.0, p<0.001) DXA analiziyle ölçülen E/C/F/TDF'e kıyasla daha küçük azalmalarla ilişkilendirilmiştir. TDF içeren bazlı rejimden GENVOYA'ya geçtikten 96 hafta sonra, TDF rejimine devam edenlere kıyasla BMD'de küçük iyileşmeler kaydedilmiştir.

#### *Böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler*

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, GENVOYA böbrek güvenliği parametrelerinde (144 haftalık tedaviden sonra Cockcroft-Gault yöntemiyle ve idrar proteinin kreatinine oranı ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ve 96 haftalık tedaviden sonra idrar albüminin kreatinine oranı ile ölçülen) E/C/F/TDF'e kıyasla daha düşük etkiyle ilişkilendirilmiştir. Tedavinin 144. haftasına kadar hiçbir gönüllü tedaviyle ortaya çıkan renal advers olaylar nedeniyle GENVOYA'yı bırakmamıştır, E/C/F/TDF alanlarda ise 12 gönüllü bırakmıştır (p < 0.001).

TDF içeren rejimde kalanlara kıyasla GENVOYA'ya geçiş yapan hastalarda 96. haftaya kadar daha iyi renal güvenlilik profili korunmuştur.

#### Pediyatrik popülasyon

##### *GS-US-292-0106 çalışması*

GS-US-292-0106 çalışmasında GENVOYA'nın etkililiği, güvenliliği ve farmakokinetiği açık etiketli bir çalışmada Kohort 1'de 12 ila < 18 yaşlarında, vücut ağırlığı  $\geq$  35 kg (n = 50) olan HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş adolesanlarda ve Kohort 2'de virolojik olarak baskılanmış 8 ila < 12 yaşlarında, vücut ağırlığı > 25 kg (n = 23) olan çocuklarda değerlendirilmiştir.

Kohort 1'deki hastaların 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 4.6 log<sub>10</sub> kopya/ml, medyan CD4+ hücre sayısı 456 hücre/mm<sup>3</sup> (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.

Kırk sekizinci 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 %92'sinde (46-50) HIV-1 RNA < 50 kopya/ml değerlerine ulaşıldı. Başlangıç CD4+ hücre sayımına göre artış 48'inci haftada 224 hücre/mm<sup>3</sup> idi. Kırk sekizinci haftada 3 hastada virolojik başarısızlık görüldü; hiç bir hastada GENVOYA'ya karşı virolojik direnç bulunmamıştır.

Kohort 2'deki hastaların ortalama yaşı 10'dur (aralık: 8 ila 11), ortalama başlangıç vücut ağırlığı 32 kg (aralık: 26 ila 58), %39'u erkek, %13'ü sarı ırk ve %78'i siyah ırktandır. Başlangıçta, medyan CD4+ hücre sayımı 969 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık: 603 ila 1421) ve medyan CD4+ oranı %39'dur (aralık: %30 ila %51).

GENVOYA'ya geçtikten sonra, Kohort 2'deki hastaların %100'ü (23/23) 48. haftada baskılanmış (HIV 1 RNA < 50 kopya/ml) olarak kalmıştır. 48. haftada, CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişim ve yüzde, sırasıyla -90 hücre/mm<sup>3</sup> ve %-1.3 olmuştur. 48. haftaya kadar hiçbir hasta direnç analizi için uygun olmamıştır.

#### GS-US-292-1515 çalışması

GS-US-292-1515 Çalışmasında, GENVOYA'nın etkililiği ve güvenliliği 12 ile 18 yaşları arasında,  $\geq$  35 kg ağırlığındaki HIV-1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış adolesanlarda yapılan açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (n = 50).

Çalışmadaki hastaların medyan yaşı 15'tir (aralık: 12 ila 17 yaş), %64'ü kadındır ve %98'i siyah ırktandır. Başlangıçta, medyan CD4+ hücre sayımı 742 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık: 255 ila 1246) ve medyan %CD4+ değeri %34'tür (aralık: %21 ila 53).

GENVOYA'ya geçtikten sonra, hastaların %90'ı (45/50) 48. Haftada baskılanmış olarak kalmıştır (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml). 48. Haftada CD4+ hücre sayımında ve yüzdesinde başlangıca göre ortalama değişim sırasıyla -43 hücre/mm<sup>3</sup> ve %-0.1 olmuştur. Çalışmanın sonuna kadar beş gönüllüde virolojik başarısızlık görülmüştür; GENVOYA'ya karşı fenotipik veya genotipik direnç saptanmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel 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<sub>maks</sub>, EAA<sub>tau</sub> ve C<sub>trough</sub> (ortalama  $\pm$  SD) değerleri sırasıyla 1.7  $\pm$  0.39  $\mu$ g/ml, 23  $\pm$  7.5  $\mu$ g•sa/ml ve 0.45  $\pm$  0.26  $\mu$ g/ml'dir; bu değerler yaklaşık 10 inhibitör oranı sağlamıştır (C<sub>trough</sub> oranı: doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilen IC95). İlgili kararlı durum ortalama C<sub>maks</sub>, EAA<sub>tau</sub> ve C<sub>trough</sub> (ortalama  $\pm$  SD) değerleri kobisistat için sırasıyla 1.1  $\pm$  0.40  $\mu$ g/ml, 8.3  $\pm$  3.8  $\mu$ g•sa/ml ve 0.05  $\pm$  0.13  $\mu$ g/ml ve emtrisitabin için sırasıyla 1.9  $\pm$  0.5  $\mu$ g/ml, 13  $\pm$  4.5  $\mu$ g•sa/ml ve 0.14  $\pm$  0.25  $\mu$ g/ml'dir. Tenofovir alafenamid için kararlı durum ortalama C<sub>maks</sub> ve EAA<sub>tau</sub> değerleri ise sırasıyla 0.16  $\pm$  0.08  $\mu$ g/ml ve 0.21  $\pm$  0.15  $\mu$ g•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 µg/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 µg/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 µg/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 [<sup>14</sup>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. [<sup>14</sup>C]-kobisistatın oral yoldan uygulanmasından sonra, plazmada dolaşımda bulunan radyoaktivitenin %99'u değişmemiş kobisistattır.

*In vitro* çalışmalar, emtrisitabinin insan CYP enzimlerinin inhibitörü olmadığını göstermektedir. [<sup>14</sup>C]-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 PMBC'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 disoprosilin (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:

[<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. E/C/F/TDF 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 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<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.

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.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### 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.

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

**Tablo 5: Antiretroviral-naif adolesanlarda ve yetişkinlerde elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği**

	Adolesanlar 12 ila < 18 yaşında, $\geq 35$ kg					Yetişkinler				
	GENVOYA					GENVOYA				
	EVG <sup>a</sup>	KOBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sub>b</sub>	TFV <sub>b</sub>	EVG <sup>e</sup>	KOBI <sup>e</sup>	FTC <sup>e</sup>	TAF <sub>f</sub>	TFV <sup>f</sup>
EAA <sub>tau</sub> (ng•sa/ ml)	23.840, 1 (25,5)	8.240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14.424, 4 (23,9)	242, 8 <sup>c</sup> (57,8 )	275, 8 (18, 4)	22.797, 0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714 ,1 (16,6)	206, 4 (71, 8)	292,6 (27,4)
C <sub>maks</sub> (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121, 7 (46,2 )	14,6 (20, 0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056, 3 (20,2)	162, 2 (51, 1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sub>d</sub>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	GD	10,0 (19, 6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	GD	10,6 (28,5)

EVG=elvitegravir; KOBI=kobisistat; FTC=emtrisitabine; TAF=tenofovir alafenamid fumarat; TFV=tenofovir

GD=geçerli değildir

Veriler, ortalama olarak sunulmuştur (%CV).

a n = 24 adolesan

b n = 23 adolesan

c EAA<sub>son</sub>

d n = 15 adolesan

e n=19 yetişkin

f n=539(TAF) veya 841 (TFV) yetişkin

GS-US-292-0106 çalışmasında GENVOYA alan 8 ila < 12 yaşındaki çocuklarda (> 25 kg; n = 23) elde edilen elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin, tenofovir ve tenofovir alafenamid ortalama maruziyetleri, yetişkinlerde elde edilen ortalama maruziyetlerden daha yüksek olmuştur (%20 - %80) (Tablo 6).

**Tablo 6: Virolojik olarak baskılanmış çocuklar ve adolesanlarda elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin, tenofovir ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği**

	8 ila < 12 yaşında, > 25 kg çocuklar					Yetişkinler				
	GENVOYA					GENVOYA				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sub>a</sub>	TFV <sub>a</sub>	EVG <sup>e</sup>	COBI <sub>e</sub>	FTC <sup>e</sup>	TAF <sub>f</sub>	TFV <sub>f</sub>
EAA <sub>tau</sub> (ng•h/ ml)	33.813 ,9 (57,8) <sup>b</sup>	15.890 ,7 (51,7) <sup>c</sup>	20.629 ,2 (18,9) <sup>b</sup>	332, 9 <sup>d</sup> (44,8 )	440, 2 (20, 9)	22.797 ,0 (34,7)	9.459, 1 (33,9)	11.714 ,1 (16,6)	206, 4 (71, 8)	292, 6 (27, 4)
C <sub>maks</sub> (ng/ml)	3.055, 2 (38,7)	2.079, 4 (46,7)	3.397, 4 (27,0)	313, 3 (61,2 )	26,1 (20, 8)	2.113, 1 (33,7)	1.450, 3 (28,4)	2.056, 3 (20,2)	162, 2 (51, 1)	15,2 (26, 1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	N/A	15,1 (24, 9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28, 5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobisistat; FTC = emtrisitabin; TAF = tenofovir alafenamid fumarat; TFV = tenofovir

N/A = Uygulanamaz

Veriler ortalama (%CV) olarak sunulmaktadır.

a n = 23 çocuk;

b n = 22 çocuk

c n = 20 çocuk

d EAA<sub>son</sub>

e n = 19 yetişkinler

f n = 539 (TAF) veya 841 (TFV) yetişkin

### 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 (tahmini kreatinin klerensi >15 fakat < 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 hastalarda kobisistat takviyeli elvitegravirin farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar ve normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllüler arasında elvitegravir veya kobisistat farmakokinetiği açısından anlamlı klinik farklılıklar gözlenmemiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğunun (Child Pugh Sınıf C) etkisi elvitegravir ve kobisistat üzerindeki farmakokinetik etkisi çalışılmamıştır.

Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır; ancak, emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer bozukluğunun etkisi sınırlı olmalıdır.

Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamidin farmakokinetiğinde ya da onun metaboliti olan tenofovirde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda normal karaciğer fonksiyonu

olan gönüllülere kıyasla tenofovir alafenamidin ve tenofovirin toplam plazma konsantrasyonu daha azdır. Protein bağlanması için doğrulandığında, tenofovir alafenamidin bağlanmamış (serbest) plazma konsantrasyonu şiddetli karaciğer yetmezliğinde ve normal karaciğer fonksiyonunda benzerdir.

#### 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.

#### Gebelik ve Doğum Sonrası

İleriye dönük bir çalışmanın (IMPAACT P1026s) bildirilen sonuçlarında gebelik esnasında kobisistat ve elviregravir içeren rejimler ile tedavinin daha düşük elvitegravir ve kobisistat maruziyetlerine yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7: 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 doğum sonrası verilerde karşılaştırma, n	Elvitegravirin farmakokinetik parametrelerinde ortalama % değişiklik <sup>a</sup>			Kobistatın 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>
2T/PP, n = 14	↓ %24 <sup>b</sup>	↓ %8	↓ %81 <sup>b</sup>	↓ %44 <sup>b</sup>	↓ %28 <sup>b</sup>	↓ %60 <sup>b</sup>
3T/PP, n = 24	↓ %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 üç ay; 3T = üçüncü üç ay; PP =doğum sonrası

a eşleştirilmiş karşılaştırmalar

b P<0,10 doğum sonrası ile karşılaştırılmış

### **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. Otuz beş 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, fertilité, 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 güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, 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 alefenamid ile gerçekleştirilen klinik dışı çalışmalar toksisitenin birincil hedef organlarının kemik ve böbrek olduğunu ortaya çıkarmıştır. GENVOYA uygulanmasından sonra, beklenenden en az 4 kat daha 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 alefenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir alefenamid geleneksel genotoksosite miktar tayinlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Sıçan ve farelerde tenofovir alefenamid 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, fertilité, 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.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### *Tablet çekirdeği:*

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

#### *Kaplama maddesi:*

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 mr**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel nlemler**

30°C altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır. ŐiŐe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

Çocukların aamayacağı polipropilen bir kapağı olan ve polyesterle sarılı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) ŐiŐe içinde 30 film kaplı tablet.

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

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiŐ olabilir.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri" uyarınca imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016 / 618

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**