

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRIBILD® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak) 10,4 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

STRIBILD, daha önce antiretroviral tedavi almamış veya STRIBILD'in içeriğinde bulunan üç antiretroviral ajana dirençle ilişkili bilinen mutasyonları olmayan 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

STRIBILD, içeriğinde bulunan üç antiretroviral ajana dirençle ilişkili bilinen mutasyonları olmayan, HIV-1 ile enfekte ve tenofovir disoproksil içermeyen diğer rejimlerin kullanımını engelleyen toksisite öyküsü bulunan, 12-18 yaş arası ve en az 35 kg ağırlığında olan adolesanlarda HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için de endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzerindeki adolesanlar:

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

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

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği olan yetişkinler

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

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

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalar

Böbrek yetmezliği olan 18 yaşından küçük pediyatrik hastalarda STRIBILD kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

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

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

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından küçük veya vücut ağırlığı 35 kg’ın altında olan çocuklarda STRIBILD’in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz önerisinde bulunurken esas alınacak herhangi bir veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). STRIBILD yaşlı hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

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

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

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

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

Dabigatran eteksilat'ın, bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ile birlikte uygulanması kontrendikedir (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 gözardı edilemez. HIV'in bulaşmasını önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmaya devam edilmelidir.

Yetişkinlerde böbrek ve kemik üzerindeki etkileri

Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri

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

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

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

Böbrek fonksiyonlarını izleme

STRIBILD ile tedaviye başlamadan önce

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

STRIBILD ile tedavi sırasında

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

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

Diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanım başlığı altına da bakınız.

Böbrek fonksiyonlarının yönetimi

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

Kreatinin klerensinin < 50 mL/dak. değerine düştüğü veya serum fosfat değerinin < 1 mg/dL (0,32 mmol/L) düzeyine düştüğü doğrulanmış hastalarda (bu sabit dozlu kombinasyon tabletiyle gereken doz aralığı düzeltmeleri yapılamayacağından) STRIBILD kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kemik etkileri

Persistan veya kötüleşen kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilen ve nadiren kırıklara neden olabilen osteomalazi gibi kemik anormallikleri, tenofovir disoprosksil indüklediği proksimal renal tübülöpatisi ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

HIV veya HBV ile enfekte hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ile 144 haftaya kadar süren randomize kontrollü klinik çalışmalarda, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmalar gözlemlenmiştir. KMY'deki bu düşüşler genellikle tedavinin kesilmesinden sonra iyileşmiştir.

Başka çalışmalarda (prospektif ve kesitsel) KMY'deki en bariz azalmalar takviyeli proteaz inhibitörü içeren rejimin parçası olarak tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Genel olarak, tenofovir disoproksil ile ilişkili kemik anormallikleri ve tenofovir disoproksilin kemik sağlığı ile kırık riski üzerindeki etkisine ilişkin uzun dönem verilerin sınırlı olması dikkate alındığında, osteoporozlu veya kemik kırığı geçmişi olan hastalar için alternatif tedavi rejimleri düşünülmelidir.

Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya kemik anormallikleri saptandığı takdirde, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyonda böbrekler ve kemikler üzerindeki etkileri

Tenofovir disoproksilin kemikler ve renal toksisite üzerindeki uzun dönem etkileriyle ilgili belirsizlikler vardır. Ayrıca, renal toksisitenin geri dönüşümlü olacağının kesin olarak belirlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, tedavinin yarar/risk dengesinin olgu bazında uygun şekilde tartılması, tedavi sırasında uygun izleme karar verilmesi (tedavinin kesilmesi kararı dahil) ve takviye ihtiyacının değerlendirilmesi için multidisipliner bir yaklaşım önerilir.

Böbrekler üzerindeki etkileri

Tenofovir disoproksil ile ilgili bir klinik çalışmada (GS-US-104-0352) 2 ila 12 yaş aralığında, HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda proksimal renal tübülopati ile uyumlu renal advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Renal izlem

Tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi, idrarda glikoz ve idrarda protein) değerlendirilmeli ve HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde olduğu gibi, tedavi sırasında kreatinin klerensi, serum fosfat, idrarda glikoz ve idrarda protein izlenmelidir (bkz. yukarıdaki bölüm).

Renal yönetim

STRIBILD alan pediyatrik bir hastada serum fosfat değerinin $<0,96$ mmol/L (3 mg/dL) olduğu doğrulandığı takdirde kan glikoz düzeyi, kan potasyum değeri ve idrarda glikoz konsantrasyonu ölçümlerini içerecek şekilde böbrek fonksiyonu bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, proksimal tübülopati) Böbrek anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya böbrek anormallikleri saptandığı takdirde, tedaviye ara vermenin değerlendirilmesi için bir nefrolog ile konsültasyon yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonunda progresif gerileme olması durumunda, başka bir neden tanımlanamadığı takdirde de STRIBILD ile tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Yetişkinlerde olduğu gibi, serum kreatinin değerinde başlangıca göre 26,5 μ mol/L'den (0,3 mg/dL) daha fazla bir artışın doğrulandığı adölesanlar böbrek güvenliği açısından yakından izlenmelidir (bkz. yukarıdaki bölüm).

Birlikte uygulama ve renal toksisite riski

Yetişkinler için geçerli olan önerilerin aynısı geçerlidir (bkz. aşağıdaki 'Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması' bölümü).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda STRIBILD kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2). Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda STRIBILD başlatılmamalı ve STRIBILD tedavisi sırasında böbrek yetmezliği gelişen pediyatrik hastalarda tedavi kesilmelidir.

Kemikler üzerindeki etkileri

Tenofovir disoproksil KMY’de bir azalmaya neden olabilir. KMY’de tenofovir disoproksil ile ilişkili olarak meydana gelen değişikliklerin uzun dönem kemik sağlığı ve gelecekteki kırık riski üzerindeki etkileri belirsizdir (bkz. Bölüm 5.1).

HIV-1 ile enfekte ve daha önce tedavi almamış 12 yaşından 18 yaşına kadar olan hastaların (N=50) yer aldığı bir klinik çalışmada, STRIBILD ile tedaviyi takiben ortalama KMY Z-skorlarında küçük azalmalar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik hastalarda kemik anormallikleri saptandığı takdirde veya kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa, bir endokrinolog ve/veya nefrolog ile konsültasyon yapılmalıdır.

HIV ve hepatit B veya C virüsü koenfeksiyonu olan hastalar

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

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

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

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

Karaciğer hastalığı

Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, STRIBILD’in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin farmakokinetiği orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmıştır. STRIBILD, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class C) olan hastalarda araştırılmamıştır. Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta (Child-Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda STRIBILD için doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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

Laktik Asidoz/Steatozla birlikte Şiddetli Hepatomegali

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

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

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

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

In utero maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleo(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, but etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *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 (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleo(t)id analoglarına *in utero* olarak maruz kalan ve 1 ve özellikle nörolojik bulgular gibi etiyolojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda mevcut ulusal antiretroviral tedavi kullanım önerilerini etkilemez.

İmmün reaktivasyon sendromu

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

Ayrıca, otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) immün reaktivasyon endikasyonunda meydana geldiği rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan

başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

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

Osteonekroz

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

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

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

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

Nefrotoksik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım

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

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

Doğum kontrol gereklilikleri

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

Belirli Hepatit C virüsü antiviral ajanları ile kullanım

Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile birlikte uygulanmasının, özellikle tenofovir disoproksil ve bir farmakokinetik güçlendirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte

kullanıldığında tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Tenofovir disoprosksil, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevirin STRIBILD ile birlikte uygulanmasıyla ilişkili potansiyel riskler ve faydalar, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu riski yüksek hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile eş zamanlı STRIBILD alan hastalar, tenofovir disoprosksil ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Geriatrik popülasyon

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

Gebelik

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

Yardımcı maddeler

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

Bu ilaç, her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içerir; yani, esasen 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

STRIBILD'in esasen CYP3A veya CYP2D6 tarafından metabolize edilen veya P gp, BCRP, OATP1B1 veya OATP1B3 substratları olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir ve dolayısıyla terapötik etkilerini ve advers reaksiyonları artırabilir veya süresini uzatabilir (bkz. Eş zamanlı kullanım kontrendikedir ve Bölüm 4.3). STRIBILD'in aktif metaboliti/metabolitleri CYP3A tarafından üretilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması bu aktif metabolitlerin plazma konsantrasyonlarının azalmasıyla sonuçlanabilir.

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

Elvitegravir orta kuvvetli bir indükleyicidir ve CYP2C9 ve/veya indüklenebilir UGT enzimlerini indüklemeye potansiyeli vardır; böylece bu enzimlerin substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Elvitegravir CYP3A ve bir dereceye kadar da UGT1A1 tarafından metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin elvitegravir klerensini artırması beklenmektedir; bu durum elvitegravirin plazma konsantrasyonlarında düşüşe yol açarak STRIBILD terapötik etkisinin kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir (bkz. Eş zamanlı kullanım kontrendikedir ve Bölüm 4.3).

Eş zamanlı kullanım kontrendike olanlar

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

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

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Renal olarak elimine edilen tıbbi ürünler:

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

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

Diğer etkileşimler:

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

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

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

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ 25-O-desasetil-rifabutin: EAA: ↑ % 525 C_{min}: ↑ % 394 C_{maks}: ↑ 384 Elvitegravir: EAA: ↓ % 21 C_{min}: ↓ % 67 C_{maks}: ↔	azaltımı incelenmemiştir. Haftada iki kez 150 mg dozun rifabutine optimum maruziyeti sağlayamayabileceği ve böylece rifampisin direncine ve tedavi başarısızlığına yol açabileceği dikkate alınmalıdır.
Hepatit C (HCV) Antiviral Ajanları		
Ledipasvir/Sofosbuvir	STRIBILD ile etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulanması düşük tenofovir maruziyetine neden olabilir	STRIBILD ve ledipasvir/sofosbuvirin birlikte uygulanması nedeniyle yükselen tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil tenofovir disoprosil ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoprosilin ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg günde bir kez) + Elvitegravir/Kobisistat (150 mg/150 mg günde bir kez)	Gözlenen: Ledipasvir: EAA: ↑ % 78 C_{min}: ↑ % 91 C_{maks}: ↑ % 63	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Sofosbuvir: EAA: ↑ % 36 C_{min}: N/A C_{maks}: ↑ % 33 GS-331007⁵: EAA: ↑ % 44 C_{min}: ↑ % 53 C_{maks}: ↑ % 33 Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min}: ↑ % 36 C_{maks}: ↔ Kobisistat: EAA: ↑ % 59 C_{min}: ↑ % 325 C_{maks}: ↔	Başka alternatifler yoksa, kombinasyon dikkatli kullanılmalı ve bu sırada böbrek sık sık izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg günde bir kez) + Elvitegravir/ Kobisistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproksil (150 mg/150 mg/200 mg/245 günde bir kez)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-331007⁵: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 45 Velpatasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 37 Elvitegravir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Kobisistat: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 71 Emtricitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 36 C_{min}: ↑ % 45	STRIBILD ve sofosbuvir/velpatasvirin birlikte uygulanması nedeniyle yükselen tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvirin ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon dikkatli kullanılmalı ve bu sırada böbrek sık sık izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg günde bir kez) ⁶ + Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg günde bir kez) ⁷	STRIBILD ile birlikte uygulama tenofovir maruziyetinde artışa neden olabilir. Emtrisitabin: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 C _{maks} : ↑ % 48 C _{min} : ↑ % 47	STRIBILD'in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg günde bir kez) ⁶ + Elvitegravir/Kobisistat (150 mg/150 mg günde bir kez) ⁸	Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↑ % 27 C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : EAA: ↑ % 43 C _{maks} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 46 Voksilaprevir: EAA: ↑ % 171 C _{maks} : ↑ % 92 C _{min} : ↑ % 350 Elvitegravir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 32 Kobisistat: EAA: ↑ % 50 C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 250	Kombinasyon sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte ve dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTIs)		

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Didanozin	Tenofovir disoproksil ve didanozin ile birlikte uygulama, sistemik didanozin maruziyetinin % 40-60 artmasıyla sonuçlanır.	STRIBILD'in didanozin ile birlikte uygulanması önerilmez. Sistemik didanozin maruziyetinin artması didanozin ile ilgili advers reaksiyonları arttırabilir. Bazı ölümcül olgular dahil olmak üzere, nadiren pankreatit ve laktik asidoz bildirilmiştir. Tenofovir disoproksil ve günde 400 mg dozunda didanozinin birlikte uygulanması CD4 hücre sayısında anlamlı bir azalmayla ilişkilendirilmiştir, bu durum muhtemelen hücre içi bir etkileşimin fosforillenmiş (aktif) didanozin artışına yol açmasıyla ilişkilidir. Tenofovir disoproksil tedavisiyle birlikte azaltılmış 250 mg dozajında didanozin uygulanması, HIV1 enfeksiyonunun tedavisi için test edilen birçok kombinasyonda yüksek oranda virolojik başarısızlık raporlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, STRIBILD önceden didanozin kullanmakta olan hastalarda başlatıldığı veya STRIBILD tedavisi kesilerek didanozin içeren bir tedavi rejimine geçildiğinde, plazmada ölçülebilir düzeyde didanozin ve tenofovir bulunan kısa bir dönem olabilir.
Makrolid antibiyotikler		
Klaritromisin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, klaritromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir:	Normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek yetmezliği (ClCr 60-90 ml/dak.) olan hastalarda klaritromisin için doz ayarlaması gerekli değildir. ClCr <90 ml/dak. olan hastalar için klinik izleme önerilir. ClCr değeri <60 ml/dak. olan hastalar için alternatif antibakteriyeller düşünülmelidir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Telitromisin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, telitromisin ve/veya kobisistat konsantrasyonları değişebilir: ↑ telitromisin ↑ kobisistat	STRIBILD ile birlikte uygulandığında klinik izleme önerilir.

GLUKOKORTİKOIDLER

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler esasen CYP3A (betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamsinolon) tarafından metabolize edilir.	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD'in bu tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımı plazma konsantrasyonlarını artırarak serum kortizol konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.	CYP3A4 tarafından metabolize edilen STRIBILD ve kortikosteroidlerin birlikte kullanılması (örn., Flutikazon propionat ve diğer inhalasyon veya burun kortikosteroidleri), Cushing sendromu ve adrenal supresyonu da dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerinin gelişme riskini artırabilir. CYP3A4 ile metabolize edilen kortikosteroidler ile birlikte uygulanması, hastanın potansiyel faydası riski bastırılmadıkça önerilmez; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid etkileri açısından izlenmelidir. CYP3A4 metabolizmasına daha az bağımlı alternatif kortikosteroidler; İntranazal veya inhalasyonel kullanımı için beklometazon, özellikle uzun süreli kullanım için düşünülmelidir. CYP3A inhibisyonuna duyarlı kutanöz yoldan uygulanan kortikosteroidlerin birlikte uygulanması ile ilgili olarak, kortikosteroidin sistemik emilimini artıran durumlar veya kullanımlar için ilgili kortikosteroidin ürün bilgisini inceleyin.
---	--	---

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ÇOK DEĞERLİKLİ KATYONLAR (örn. Mg, Al, Ca, Fe, Zn) İÇEREN TIBBİ ÜRÜNLER VEYA ORAL TAKVİYELER		
Magnezyum/alüminyum içeren antiasit süspansiyonu (20 mL tek doz)/Elvitegravir (50 mg tek doz)/Ritonavir (100 mg tek doz)	Elvitegravir ($\pm$ 2 saat sonra antiasit süspansiyonu): EAA: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ C_{maks}: $\leftrightarrow$ Elvitegravir (eş zamanlı uygulama): EAA: $\downarrow$ % 45 C_{min}: $\downarrow$ % 41 C_{maks}: $\downarrow$ % 47 Antasitler varlığında mide pH değerindeki değişikliklerden ötürü değil, gastrointestinal kanaldaki lokal kompleks etkileşimler nedeniyle elvitegravir plazma konsantrasyonları daha düşük olur.	STRIBILD alımı ile antiasit veya çok değerlikli katyon içeren tıbbi ürün ya da oral takviyelerin uygulaması arasında en az 4 saat olması önerilir. Diğer asit azaltan ajanlar (örn. H₂ reseptörü antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri) hakkında bilgi için bkz. Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışmalar.
Kalsiyum veya demir takviyeleri (multivitaminler dahil) Diğer katyon içeren antasitler Katyon içeren laksatifler Sükralfat Tamponlu tıbbi ürünler	STRIBILD'in hiçbir bileşeniyle etkileşimi değerlendirilmemiştir. Antasit veya çok değerlikli katyon içeren tıbbi ürün ya da oral takviyelerin varlığında mide pH değerindeki değişikliklerden ötürü değil, gastrointestinal kanaldaki lokal kompleks etkileşimler nedeniyle elvitegravir plazma konsantrasyonlarının daha düşük olması beklenir.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ORAL ANTİDİYABETİKLER		
Metformin	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. Kobisistat geri döndürülebilir şekilde MATE1'i inhibe eder ve STRIBILD ile birlikte uygulandığında metformin konsantrasyonları artabilir..	STRIBILD alan hastaların dikkatli izlenmesi ve bu hastalarda metformin doz ayarlaması önerilir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon/Elvitegravir/Kobisistat	Metadon: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Kobisistat: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : Elvitegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Metadon için doz ayarlaması gerekli değildir.
Metadon/Tenofovir disoproksil	Metadon: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Buprenorfin/Nalokson/ Elvitegravir/Kobisistat	Buprenorfin: EAA: ↑ % 35 C_{min}: ↑ % 66 C_{maks}: ↔ Nalokson: EAA: ↓ % 28 C_{maks}: ↓ % 28 Kobisistat: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Elvitegravir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔	Buprenorfine/nalokson için doz ayarlaması gerekli değildir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Drospirenon/Ethinilestradiol (3 mg/0,02 mg tek doz)/ kobisistat (günde bir kez 150 mg)	STRIBILD ile etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen</i> Drospirenon: EAA: ↑	Kobisistat içeren ürünler ile birlikte uygulandığında drospirenon plazma konsantrasyonları yükselebilir. Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir. STRIBILD ile bir hormonal kontraseptif birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir. Hormonal kontraseptif en az 30 µg etinilestradiol içermeli ve progestajen olarak drospirenon ya da norgestimat içermeli veya hastalar alternatif bir güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.6).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Norgestimat (0,180/0,215 mg günde bir kez)/ Etinilestradiol (günde bir kez 0,025 mg)/ Elvitegravir (günde bir kez 150 mg)/ Kobisistat (günde bir kez 150 mg) ⁴	Norgestimat: EAA↑ % 126 C _{min} : ↑ % 167 C _{maks} : ↑ % 108 Etinilestradiol: EAA: ↓ % 25 C _{min} : ↓ % 44 C _{maks} : ↔ Elvitegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Progesteron maruziyetindeki önemli artışların uzun süreli etkileri bilinmemektedir.
ANTIARİTMİK İLAÇLAR		
Digoksin (0,5 mg tek doz)/Kobisistat (150 mg çoklu doz)	Digoksin: EAA: ↔ C _{maks} : ↑ % 41	Digoksin STRIBILD ile birlikte kullanıldığında digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir.
Disopiramid Flekainid Sistemik lidokain Meksiletin Propafenon	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. Kobisistat ile birlikte uygulandığında, bu antiaritmik ilaçların konsantrasyonları artabilir.	Bu ajanlar STRIBILD ile birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir ve klinik izleme önerilir.
ANTİHİPERTANSİFLER		
Metoprolol Timolol	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. Beta blokerlerin konsantrasyonları kobisistat ile birlikte uygulandığında artabilir.	Kobisistat ile birlikte uygulandığında, beta blokerlerin konsantrasyonları artabilir. Bu ajanlar STRIBILD ile birlikte uygulandığında klinik izleme önerilir ve dozun düşürülmesi gerekebilir.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır.	Bu tıbbi ürünler STRIBILD ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik izlemesi önerilir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Nifedipin Verapamil	Kobisistat ile birlikte uygulandığında kalsiyum kanalı blokerlerinin konsantrasyonları artabilir.	
ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Bosentan	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulanması, düşük elvitegravir ve/veya kobisistat maruziyetlerine ve terapötik etki kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir.	Alternatif endotelin reseptör antagonistleri düşünülebilir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTİKOAGÜLANLAR		
Dabigatran	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulama, diğer güçlü P gp inhibitörleri ile görülen benzer etkilerle dabigatran plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	STRIBILD'in dabigatran ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulanması, plazmada DOAK konsantrasyonunu artırarak kanama riskini artırabilir.	STRIBILD'in apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Varfarin	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonları etkilenebilir.	STRIBILD ile birlikte uygulandığında uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilir. STRIBILD ile tedavinin kesilmesinden sonraki ilk haftalar da INR'nin izlemesine devam edilmelidir.
ANTİPLATELETLER		
Klopidogrel	STRIBILD'in hiçbir bileşeniyle etkileşimi değerlendirilmemiştir. Kobisistat ve klopidogrel birlikte uygulandığında klopidogrel aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunda azalma olması beklenir, bu durum klopidogrel antiplatelet aktivitesini azaltabilir.	STRIBILD ile klopidogrel birlikte uygulanması önerilmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Prasugrel	STRIBILD'in hiçbir bileşeniyle etkileşimi değerlendirilmemiştir. STRIBILD'in prasugrelin aktif metabolitinin plazma konsantrasyonu üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermesi beklenmez.	Prasugrel için doz ayarlaması gerekmez.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin (200 mg günde iki kez)/ Elvitegravir (150 mg günde bir kez) / Kobisistat (150 mg günde bir kez)	Karbamazepin kobisistat'ın ve elvitegravir'in plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır dolayısıyla terapatik etkinin azalmasına ve direnç gelişimine neden olabilir Karbamazepin: EAA: ↑ % 43 Cmin: ↑% 51 Cmax: ↑% 40 Elvitegravir: EAA: ↓% 69 Cmin: ↓ % 97 Cmaks: ↓ % 45 Kobisistat: EAA: ↓% 84 Cmin: ↓ % 90 Cmaks: ↓ % 72 Karbamazepin-10,11-epoksit: EAA: ↓% 35 Cmin: ↓% 41 Cmax: ↓% 27	STRIBILD'in karbamazepin, fenobarbiral be ya fenitoin ile birlikte kullanılması kontendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi ¹	STRIBILD ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
İNHALE BETA AGONİST		
Salmeterol	STRIBILD bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. STRIBILD ile birlikte uygulanması, salmeterolün yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir; bu durum, ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeliyle ilişkilidir.	Salmeterolün STRIBILD ile eş zamanlı uygulanması önerilmez.
HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Rosuvastatin (10 mg tek doz)/ Elvitegravir (150 mg tek doz)/ Kobisistat (150 mg tek doz)	Elvitegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Rosuvastatin: EAA: ↑ % 38 C _{min} : Uygulanamaz C _{maks} : ↑ % 89	Elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında, rosuvastatin konsantrasyonları geçici olarak artar. Rosuvastatin STRIBILD ile birlikte uygulandığında doz modifikasyonu gerekmez.
Atorvastatin (10 mg tek doz)/Elvitegravir (günde bir kez 150 mg)/Kobisistat (günde bir kez 150 mg)/Emtrisitabin (günde bir kez 200 mg)/Tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)	Atorvastatin: EAA: ↑ % 160 C _{min} : NC C _{maks} : ↑ % 132 Elvitegravir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Atorvastatin konsantrasyonları elvitegravir ve kobisistat ile birlikte uygulandığında geçici olarak artar. STRIBILD ile birlikte uygulandığında, dikkatli izlemeyle mümkün olan en düşük atorvastatin dozuyla başlanır.
Pitavastatin	STRIBILD'in bileşenleriyle etkileşim araştırılmamıştır. Atorvastatin ve pitavastatin konsantrasyonları elvitegravir ve kobisistat ile birlikte	STRIBILD ile pitavastatin birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

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

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

DOAK = Direkt Oral Antikoagülan

¹ İlaç etkileşim çalışmalarından veri edinilebildiğinde

² Bu çalışmalar ritonavir takviyeli elvitegravirle gerçekleştirilmiştir.

³ Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği sınıf dahilindeki ilaçlardır.

⁴ Bu çalışma STRIBILD kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

⁵ Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.

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

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

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

Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışmalar

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek veriler:

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimleri ile ilgili veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimleri ile ilgili veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik

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

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

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

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri esnasında kobisistat ve elvitegravir tedavisinin, elvitegravir maruziyetinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kobisistat seviyeleri düşer ve yeterli destek sağlayamayabilir. Elvitegravir maruziyetindeki bu önemli azalma virolojik başarısızlık ve HIV enfeksiyonun anneden çocuğa geçme riskinde artış meydana gelebilir. Dolayısıyla, STRIBILD tedavisi gebelik esnasında başlatılmamalı ve STRIBILD tedavisi görürken gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon

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

HIV'in bebeğe bulaşmasını engellemek için HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalarda 144 hafta boyunca yapılan klinik çalışmalarda muhtemelen STRIBILD ile ilgili olduğu veya olabileceği düşünülen en sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (% 16) ve ishaldir (% 12).

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

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

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

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

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

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

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

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

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

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

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

⁴ Daha fazla ayrıntı için bkz. Bölüm 4.8

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

Belirli advers reaksiyonların açıklaması

Böbrek yetmezliği

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

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

ATV/r+FTC/tenofovir disoproksil alan üç gönüllü (% 0,8) proksimal renal tübüler disfonksiyon ile tutarlı laboratuvar bulguları geliştirmiş ve bunlar ilk 96 haftada ATV/r+FTC/tenofovir disoproksil tedavisinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Renal glomerüler fonksiyonu etkilemeksizin kreatinin tübüler sekresyonun inhibisyonu nedeniyle, STRIBILD'in kobisistat bileşeninin tahmini kreatinin klerensini düşürdüğü gösterilmiştir. GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 Çalışmalarında, tahmini kreatinin klerensi STRIBILD tedavisinin erken aşamalarında gözlenmiş ve daha sonra stabilize olmuştur. 48 haftalık tedavi sonrasında Cockcroft-Gault yöntemine göre tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) ortalama değişiklik, STRIBILD için $-14 \pm 16,6$ mL/dak; EFV/FTC/tenofovir disoproksil için $-1,9 \pm 17,9$ mL/dak ve ATV/r+FTC/tenofovir disoproksil için $-9,8 \pm 19,4$ mL/dak'dır.

Laktik asidoz

Tek başına veya diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanılan tenofovir disoproksil ile laktik asidoz olguları bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalar gibi yatıklaştırıcı faktörleri olan hastalar veya laktik asidozu uyardığı bilinen eş zamanlı tedaviler alan hastalar, tenofovir disoproksil tedavisi sırasında ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere şiddetli laktik asidoz bakımından daha yüksek risk altındadır.

Metabolik parametreler

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

İmmün Reaktivasyon Sendromu

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

Osteonekroz

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

Pediyatrik popülasyon:

STRIBILD ile çalışmalar

STRIBILD'in güvenliliği, HIV-1 ile enfekte ve daha önce tedavi almamış 12 yaşından 18 yaşına kadar olan 50 pediyatrik hastanın yer aldığı açık-etiketli bir klinik çalışmada 48 hafta süresince değerlendirilmiştir (GS-US-236-0112, bkz. Bölüm 5.1). Bu çalışmada, STRIBILD'in güvenlilik profilinin yetişkinlerdekine benzer olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8, Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti). STRIBILD tedavisi alan 50 pediyatrik hastada ortalama KMY, başlangıçtan 48. haftaya kadar lumbur omurga için +% 0,68 ve kafa hariç toplam vücut için +% 0,77 artmıştır. KMY Z-skorlarında başlangıça göre 48. haftadaki ortalama değişiklik (boya ve yaşa göre ayarlanarak), lumbur omurga için -0,09 ve kafa hariç toplam vücut için -0,12 olmuştur.

Emtrisitabin ile çalışmalar

Emtrisitabin ile ilgili advers reaksiyonların değerlendirilmesi, HIV ile enfekte, daha önce tedavi almamış (n = 123) ve tedavi deneyimli (n = 46), 4 ay ila 18 yaş arası pediyatrik hastaların diğer

antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde emtrisitabin tedavisi aldığı üç pediatrik çalışmada (n = 169) kaydedilen deneyimlere dayanmaktadır. Yetişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, pediatrik hastaların yer aldığı klinik çalışmalarda anemi (% 9,5) ve deride renk değişikliği (% 31,8) yetişkinlere kıyasla daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8, *Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti*).

Tenofovir disoproksil ile çalışmalar

Tenofovir disoproksil ile ilgili advers reaksiyonların değerlendirilmesi, HIV-1 ile enfekte ve 48 hafta boyunca diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde tenofovir disoproksil (n = 93) veya plasebo/aktif komparatör (n = 91) ile tedavi alan 184 pediatrik (2 ila 18 yaş altı) hastanın yer aldığı iki randomize çalışmaya (GS-US-104-0321 ve GS-US-104-0352 çalışmaları) dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Tenofovir disoproksil ile tedavi uygulanan pediatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerin yer aldığı tenofovir disoproksil klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlı bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.8, *Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti* ve Bölüm 5.1).

Pediyatrik hastalarda KMY'de azalmalar bildirilmiştir. HIV-1 ile enfekte adölesanlarda (12 ila 18 yaş altı), tenofovir disoproksil alan gönüllülerde gözlenen KMY Z-skorlarının, plasebo alan gönüllülerde gözlenenlerden daha düşük olduğu kaydedilmiştir. HIV-1 ile enfekte çocuklarda (2 ila 15 yaş grubu), tenofovir disoproksil tedavisine geçen gönüllülerde gözlenen KMY Z-skorları, stavudin veya zidovudin içeren rejimde kalanlarda gözlenen skordardan daha düşük olmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

GS-US-104-0352 çalışmasında, medyan yaşı 7 (aralık: 2 ila 15 yaş) olduğu 89 pediatrik hastada medyan 331 hafta süreyle tenofovir disoproksile maruziyet kaydedilmiştir. Bu 89 hastanın 8'i (% 9) renal advers olaylar nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. 5 gönüllüde (% 5,6) klinik açıdan proksimal renal tübülopati ile uyumlu laboratuvar bulguları saptanmış, bu hastaların 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bırakmıştır. 7 hastanın tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerinin 70 ve 90 mL/dak/1,73 m² arasında olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 3'ünde tedavi sırasında tahmini GFR'de klinik olarak anlamlı bir gerileme olmuş ve bu durum, tenofovir disoproksil tedavisinin bırakılmasından sonra düzelmiştir.

12 yaşından küçük çocuklarla ilgili yeterli güvenlik verisi bulunmamaktadır. Bu popülasyonda STRIBILD kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Tenofovir disoproksil renal toksisiteye neden olabileceğinden, STRIBILD ile tedavi edilen ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda renal fonksiyonun yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2). Böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda STRIBILD kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J05AR09

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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

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

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

Emtrisitabin ve tenofovir, sellüler enzimlerle fosforile edilerek, sırasıyla emtrisitabin trifosfat ve tenofovir difosfatı oluşturur. *In vitro* çalışmalar, emtrisitabin ve tenofovirin hücrelerde birleştirildiğinde tamamen fosforile edilebildiğini göstermiştir. Emtrisitabin trifosfat ve tenofovir difosfat, HIV-1 revers transkriptazı rekabetçi bir şekilde inhibe ederek, DNA zincirinin sonlandırılmasına neden olur.

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

In vitro antiviral aktivite

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

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

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

Emtrisitabinin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, MAGI-CCR5 hücre dizisinde ve periferik kan mononükleer hücrelerinde değerlendirilmiştir. Emtrisitabin için EC_{50} değerleri 0,0013 ile 0,64 mikroM aralığındadır.

Emtrisitabin HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0,007 ile 0,075 mikroM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0,007 ile 1,5 mikroM aralığındadır).

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

Direnç

Hücre kültüründe

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

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

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

Hücre kültüründe elvitegravire karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları seçilmiştir. Elvitegravire karşı azalmış duyarlılık, yaygın olarak T66I, E92Q ve Q148R integras mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Hücre kültürü seçiminde gözlenen ilave integras mutasyonları H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ve R263K'yi içermiştir. Raltegravir seçimli substitüsyonlar T66A/K, Q148H/K ve N155H olan HIV-1 elvitegravire çapraz direnç göstermiştir.

Raltegravir/elvitegravir için primer mutasyonlar dolutegravirin in vitro duyarlılığını tek mutasyonlar olarak etkilememektedir ve sekonder mutasyonların ilave varlığı (Q148 dışında) da bölgesel yönlendirilmiş mutantlar ile yapılan deneylerde anlamlı kat değişiklikleri ile sonuçlanmaz.

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

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

Daha Önce Tedavi Görmemiş Hastalarda

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

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

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda

Ritonavir takviyeli proteaz inhibitörü (PI+RTV) (GS-US-236-0115 Çalışması), NNRTI (GS-US-236-0121 Çalışması) veya raltegravir (RAL) (GS-US-236-0123 Çalışması) içeren bir rejimden geçiş yapmış virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan klinik çalışmalarda Stribild'e karşı yeni ortaya çıkan bir direnç tanımlanmamıştır.

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

Klinik deneyim

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

Daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalarda

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

GS-US-236-0102 ve GS-US-236-0103 çalışmaları için 48. Haftada başlangıç özellikleri ve tedavi sonuçları sırasıyla Tablo 3 ve 4'de sunulmaktadır.

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

	GS-US-236-0102 Çalışması		GS-US-236-0103 Çalışması	
	STRIBILD n=348	EFV/FTC/tenofovir disoproksil n=352	STRIBILD n=353	ATV/r + FTC/tenofovir disoproksil n=355
Demografik özellikler				
Ortalama yaş, yıl (aralık)	38 (18-67)		38 (19-72)	
Cinsiyet				
Erkek	% 89		% 90	
Kadın	% 11		% 10	
Etnik köken				
Beyaz	% 63		% 74	
Siyah/Afrikalı Amerikalı	% 28		% 17	
Asyalı	% 2		% 5	
Diğer	% 7		% 4	
Başlangıç hastalık özellikleri ^a				

Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA (aralık) log ₁₀ kopya/ml	4,8 (2,6-6,5)	4,8 (1,7-6,6)
Viral yükü > 100,000 kopya/ml olan gönüllülerin yüzdesi	33	40
Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı (aralık), x 10 ⁶ hücre/l	386 (3-1348)	370 (5-1132)
CD4+ hücre sayımı < 200 hücre/mm ³ olan gönüllülerin yüzdesi	13	13

^a Hastalar her iki çalışmada başlangıç HIV-1 RNA değerlerine göre tabakalandırılmıştır.

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

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

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

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

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

GS-US-236-0102 Çalışmasında, 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 239 hücre/mm³'tür; EFV/FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 206 hücre/mm³'tür. 144. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 321 hücre/mm³'tür; EFV/FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 300 hücre/mm³'tür. GS-US-236-0103 Çalışmasında, 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 207 hücre/mm³'tür; ATV/r+FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 211 hücre/mm³'tür. 144. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 280 hücre/mm³'tür; ATV/r+FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 293 hücre/mm³'tür.

Virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile enfekte hastalar

GS-US-236-0115 Çalışmasında ve GS-US-236-0121 Çalışmasında hastaların virolojik başarısızlık geçmişi olmadan birinci veya ikinci antiretroviral rejimlerini alıyor olması, STRIBILD'in antiretroviral bileşenlerine güncel veya geçmiş direnç hikayesi olmaması ve tarama öncesinde en az altı aydır FTC/tenofovir disoproksil ile kombinasyon halinde PI+RTV veya NNRTI tedavisiyle (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL) baskılanmış olması gerekli görülmüştür. Hastalar 48 hafta süreyle STRIBILD'e geçmek veya başlangıç antiretroviral rejimlerinde (SBR) kalmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. GS US 236 0115 Çalışmasındaki virolojik başarı oranları: STRIBILD % 93,8 (272 / 290 hasta); SBR % 87,1 (121 / 139 hasta). 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 40 hücre/mm³'tür, PI+RTV+FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 32 hücre/mm³'tür. GS-US-236-0121 Çalışmasındaki virolojik başarı oranları: STRIBILD % 93,4 (271 / 290 hasta) ve SBR % 88,1 (126 / 143 hasta). 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış, STRIBILD ile tedavi edilen hastalarda 56 hücre/mm³'tür, NNRTI+FTC/tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda ise 58 hücre/mm³'tür.

GS-US-236-0123 Çalışmasında, hastaların ilk antiretroviral rejim olarak en az altı ay sadece FTC/tenofovir disoproksil ile kombinasyon halinde RAL almış olması gerekli görülmüştür. Hastaların çalışmaya giriş öncesinde en az altı aydır stabil olarak baskılanmış olması, STRIBILD'in antiretroviral bileşenlerine güncel veya geçmiş direnç hikayesi olmaması ve taramada HIV 1 RNA < 50 kopya/mL olması gerekli görülmüştür. En az bir STRIBILD dozu alan 48 hastanın tümü 48. Haftaya kadar baskılanmış (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL) olarak kalmıştır. 48. Haftada CD4+ hücre sayımında başlangıça göre ortalama artış 23 hücre/mm³'tür.

Pediyatrik popülasyon

STRIBILD ile çalışmalar

STRIBILD'in HIV-1 ile enfekte ve daha önce tedavi almamış, 12 yaşından 18 yaşına kadar olan pediyatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliğine ilişkin bilgiler tek gruplu, açık-etiketli GS-US-236-0112 çalışmasında (N=50) elde edilen 48 haftalık verilerinin analizine dayanmaktadır. Ortalama yaşın 15 (aralık: 12-17), hastaların % 70'inin erkek, % 68'nin siyah ve % 28'inin Asyalı olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta, ortalama plazma HIV-1 RNA düzeyi 4,60 log₁₀ kopya/mL, medyan CD4+ hücre sayısı 399 hücre/mm³ (aralık: 133-734) ve ortalama CD4+ %'si % 20,9 (aralık: % 4,5-% 41,1) olarak saptanmıştır. Hastaların % 20'sinde, başlangıçtaki plazma HIV-1 RNA >100.000 kopya/mL olarak ölçülmüştür.

48. haftada, STRIBILD tedavisi alan 50 adölesan hastanın 44'ü (% 88) HIV-1 RNA <50 kopya/mL ve 4'ü HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL elde etmiş, 1 hasta çalışma ilacını bırakmış ve 1'inin 48. haftaya ait virolojik verilerinin olmadığı kaydedilmiştir. HIV-1 RNA düzeyindeki ortalama azalma -3,16 log₁₀ kopya/mL ve CD4+ hücre sayısındaki ortalama artış 229 hücre/mm³ olmuştur. 48 haftalık sürede, STRIBILD ile ortaya çıkan direnç tespit edilmemiştir.

Emtrisitabin ile çalışmalar

4 aydan büyük bebeklerde ve çocuklarda, emtrisitabin alan hastaların büyük bölümü 48 haftada plazma HIV-1 RNA düzeyinde tamamen baskılanma elde etmiş veya bu baskılanmayı korumuştur (% 89'unda ≤ 400 kopya/mL ve % 77'sinde ≤ 50 kopya/mL saptanmıştır).

Tenofovir disoproksil ile çalışmalar

GS-US-104-0321 çalışmasında, HIV-1 ile enfekte ve tedavi deneyimli, 12 yaşından 18 yaşına kadar olan 87 hastaya 48 hafta boyunca optimize edilmiş arka plan rejimi (OBR) ile kombinasyon halinde tenofovir disoproksil (n = 45) veya plasebo (n = 42) uygulanmıştır.

Çalışmadaki kısıtlamalar nedeniyle, 24. haftada plazma HIV-1 RNA düzeylerinde tenofovir disoproksilin plaseboya kıyasla bir yararı gösterilmemiştir.

Tenofovir disoproksil ile tedavi veya plasebo alan hastalar için başlangıçta ortalama lumbar omurga KMY Z-skoru sırasıyla -1,004 ve -0,809, ortalama toplam vücut KMY Z-skoru -0,866 ve -0,584 olarak belirlenmiştir. 48. haftada (çift kör fazın sonu) tenofovir disoproksil ve plasebo gruplarındaki ortalama değişiklikler lumbar omurga KMY Z-skoru için sırasıyla -0,215 ve -0,165, toplam vücut KMY Z-skoru için -0,254 ve -0,179 olmuştur. Plasebo grubuna kıyasla tenofovir disoproksil grubunda ortalama KMY kazanım oranının daha düşük olduğu görülmüştür. 48. haftada, tenofovir disoproksil grubundaki 6 adolesanda ve plasebo grubundaki 1 adolesanda anlamlı ölçüde lumbar omurga KMY kaybı (> % 4 kayıp olarak tanımlanmıştır) tespit edilmiştir. Tenofovir disoproksil ile 96 haftalık tedavi alan 28 hastanın KMY Z-skorları, lumbar omurga için -0,341 ve toplam vücut için -0,458 gerilemiştir.

GS-US-104-0352 çalışmasında, stavudin veya zidovudin içeren rejimler ile virolojik baskılanma sağlanmış, stabil, 2 ila 12 yaşına kadar olan, tedavi deneyimli 97 hasta, 48 hafta boyunca stavudin veya zidovudin yerine tenofovir disoproksil almak (n = 48) ya da orijinal tedavi rejimlerine devam etmek üzere (n = 49) randomize edilmiştir. Çalışmanın 48. haftasında, tenofovir disoproksil tedavi grubundaki hastaların % 83'ü ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundakilerin % 92'si için HIV-1 RNA konsantrasyonu <400 kopya/mL olarak saptanmıştır. Çalışmanın 48. haftasında <400 kopya/mL düzeyinin korunduğu hastaların oranındaki farka yön veren başlıca faktör, tenofovir disoproksil tedavi grubundaki tedaviyi bırakma sayısının yüksekliği olmuştur. Eksik veriler hariç tutulduğunda, 48. haftada tenofovir disoproksil tedavi grubundaki hastaların % 91'i ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundakilerin % 94'ü için HIV-1 RNA konsantrasyonu <400 kopya/mL olarak saptanmıştır.

Pediyatrik hastalarda KMY'de azalmalar bildirilmiştir. Tenofovir disoproksil ile tedavi ya da stavudin veya zidovudin alan hastalar için başlangıçta ortalama lumbar omurga KMY Z-skoru sırasıyla -1,034 ve -0,498, ortalama toplam vücut KMY Z-skoru -0,471 ve -0,386 olarak belirlenmiştir. 48. haftada (randomize fazın sonu) tenofovir disoproksil ve stavudin veya zidovudin gruplarındaki ortalama değişiklikler lumbar omurga KMY Z-skoru için sırasıyla 0,032 ve 0,087, toplam vücut KMY Z-skoru için -0,184 ve -0,027 olmuştur. 48. haftada lumbar omurgadaki kemik kazanımının ortalama oranı, tenofovir disoproksil tedavi grubu ile stavudin veya zidovudin tedavi grubu arasında benzerlik göstermiştir. Stavudin veya zidovudin tedavi grubuna kıyasla tenofovir disoproksil tedavi grubunda toplam vücuttaki kemik kazanımının daha az olduğu görülmüştür. 48. hafta itibarıyla, tenofovir disoproksil tedavisi alan 1 gönüllüde anlamlı ölçüde (> % 4) lumbar omurga KMY kaybı tespit edilmiş, stavudin veya zidovudin alan hiçbir hastada böyle bir durum görülmemiştir. Tenofovir disoproksil ile 96 haftalık tedavi alan 64 gönüllünün KMY Z-skorları, lumbar omurga için -0,012 ve toplam vücut için -0,338 gerilemiştir. KMY Z-skorları boy ve vücut ağırlığı için ayarlanmamıştır.

GS-US-104-0352 çalışmasında tenofovir disoproksil maruziyeti kaydedilen 89 pediyatrik hastanın 8'i (% 9) renal advers olaylar nedeniyle çalışmanı bırakmıştır. 5 gönüllüde (% 5,6) klinik açıdan proksimal renal tübülopati ile uyumlu laboratuvar bulguları saptanmış, bu hastaların 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bırakmıştır (medyan tenofovir disoproksil maruziyeti: 331 hafta).

12 yaşından küçük çocuklarda STRIBILD'in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

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

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

Dağılım

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

İntravenöz uygulama sonrasında emtrisitabinin ve tenofovirin dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 1,400 ml/kg ve 800 ml/kg'dır. Emtrisitabin veya tenofovir disoproksilin oral yoldan uygulanmasından sonra, emtrisitabin ve tenofovir vücutta geniş ölçüde dağıtılır. Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi $< \% 4$ 'tür ve 0,02 ila 200 mcg/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Pik plazma konsantrasyonunda, ortalama plazma/kandaki ilaç konsantrasyonu oranı ~ 1 'dir ve ortalama meni/plazma ilaç konsantrasyonu oranı $\sim 4,0$ 'dır. 0,01 ila 25 mcg/ml tenofovir konsantrasyonu aralığında tenofovirin, plazma veya serum proteinine *in vitro* protein bağlanması sırasıyla % 0,7 ve 7,2'den daha azdır.

Biyotransformasyon

Elvitegravir CYP3A tarafından (majör yol) oksidatif metabolizmaya uğrar ve UGT1A1/3 enzimleri tarafından (minör yol) glukuronidasyona uğrar. Takviyeli [^{14}C]elvitegravirin oral yoldan uygulamasından sonra, elvitegravir plazmadaki baskın türdür ve dolaşımdaki radyoaktivitenin $\sim \% 94$ 'ünü temsil eder. Aromatik ve alifatik hidroksilasyon veya

glukuronidasyon metabolitleri çok düşük düzeylerde bulunmaktadır, önemli ölçüde düşük anti-HIV aktivitesi gösterir ve elvitegravirin genel antiviral aktivitesine katkıda bulunmaz.

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

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

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

Eliminasyon

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

[¹⁴C]Kobisistatin oral yoldan uygulanmasının ardından, dozun sırasıyla % 86'sı ve % 8,2'si dışkıda ve idrarda geri kazanılmıştır. STRIBILD uygulamasından sonra kobisistatin medyan terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 3,5 saattir ve ilgili kobisistat maruziyetleri, elvitegravir C_{min} değerinin doğal tip HIV-1 virüsü için protein bağlanmasına göre düzeltilmiş IC₉₅ değerinden yaklaşık 10 kat yüksek olmasını sağlar.

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

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

Cinsiyet

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

Etnik köken

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

Pediyatrik popülasyon

GS-US-236-0112 çalışmasında STRIBILD alan 12 yaşından 18 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda elvitegravir ve tenofovir maruziyetleri, önceki çalışmalarda yer alan yetişkin kontrollere kıyasla sırasıyla % 30 ve % 37 daha yüksek bulunmuştur. Tenofovir maruziyetleri, tenofovir disoproksil içeren güçlendirilmiş proteaz inhibitörü rejimlerinde gözlenen maruziyet aralığında kalmıştır. 12 yaşından 18 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda kobisistat ve emtrisitabin maruziyetleri, yetişkinlerde elde edilen maruziyetlerle benzerlik sergilemiştir. Elvitegravir veya kobisistatin 12 yaşından küçük pediyatrik gönüllülerdeki farmakokinetik özellikleri henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

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

tenofovir farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda tenofovir disoproksil dozunun ayarlanması gerekmez.

Hepatit B ve/veya Hepatit C Virüsü Koenfeksiyonu

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

Gebelik ve doğum sonrası

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

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

Eşleştirilmiş post-partum verilerde karşılaştırma, n	Elvitegravirin farmakokinetik parametrelerinde ortalama % değişiklik ^a			Kobistatin farmakokinetik parametrelerinde ortalama % değişiklik ^a		
	EAA ₂₄	C _{maks}	C ₂₄	EAA ₂₄	C _{maks}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ % 24 ^b	↓ % 8	↓ % 81 ^b	↓ % 44 ^b	↓ % 28 ^b	↓ % 60 ^b
3T/PP, n = 24	↓ % 44 ^b	↓ % 28 ^b	↓ % 89 ^b	↓ % 59 ^b	↓ % 38 ^b	↓ % 76 ^b

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

a eşleştirilmiş karşılaştırma

b P<0,1 postpartum verileri ile karşılaştırma

5.3 Klinik öncesi güvenlik veriler

Bir *in vitro* bakteriyel mutajenisite testinde (Ames testi) elvitegravir negatif sonuç vermiştir ve 2000 mg/kg'a kadar dozlar için bir *in vivo* sıçan mikronükleus testinde 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 testlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır. *Ex-vivo* tavşan çalışmaları ve *in vivo* köpek çalışmaları, kobisistatin QT uzaması potansiyelinin düşük olduğunu ve önerilen 150 mg günlük doz değerindeki insan maruziyetinden en az 11 kat yüksek konsantrasyonlarda PR aralığını biraz uzatabileceğini ve sol ventriküler fonksiyonu azaltabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1 Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler). 35 sağlıklı gönüllüyü kapsayan insan klinik çalışmasında, başlangıçta ve en az 15 gün süreyle günde bir kez 150 mg kobisistat uygulaması sonrasında çekilen ekokardiyogramlar, sol ventriküler fonksiyonda klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

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

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

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

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

Etkin maddeler elvitegravir, kobisistat ve tenofovir disoproksil çevrede kalıcıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kroskarmelloz sodyum (E468)

Hidroksipropil selüloz (E463)

Laktoz (monohidrat olarak) (inek sütünden elde edilen laktoz)

Magnezyum stearat (E572)

Mikrokristalin selüloz (E460)

Silikon dioksit (E551)

Sodyum lauril sülfat

Film Kaplama maddesi:

İndigo karmin alüminyum lake (E132)

Polietilen glikol

Kısmen hidrolize polivinil alkol (E1203)

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

135/86

9. RUHSATIN İLK VERİLİŞ/YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2013
Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ