

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİVENT 200 mg/245 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 200 mg emtrisitabin ve 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer 300 mg tenofovir disoproksil fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablette;

Laktoz monohidrat: 88.4 mg

Kroskarmelloz sodyum: 120 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, oblong, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HİVENT, HIV-1 ile enfekte olmuş 18 yaşın üzerindeki yetişkinlerin tedavisinde diğer anti-retroviral ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.

HİVENT, ayrı ayrı, aynı dozlarda kullanılan tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin yerine kullanılabilir. HİVENT'in seçimi, beklenen etkinliğe ve ürün ile ilişkili riske ve potansiyel bağlanma kriterlerine bağlı olarak yapılmalıdır.

Anti-retroviral ilaç rejimi başarısız olan hastalar için yeni bir rejime karar verirken, farklı ilaçlar ile ilişkili mutasyon biçimlerine ve hastaların tedavi geçmişine dikkat edilmelidir. Uygun olduğunda, direnç testi yapılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinler: Önerilen doz, günde bir kez yiyeceklerle beraber bir tablettir.

HİVENT bileşenlerinden biriyle tedavinin kesilmesinin endike olduğu veya doz modifikasyonunun gerektiği durumlarda, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın ayrı preparatları kullanılabilir. Bu tıbbi ürünler için lütfen Kısa Ürün Bilgileri bölümüne bakınız.

Uygulama şekli:

Yutmada zorluk çeken hastalarda, HİVENT tablet yaklaşık 100 ml su, portakal suyu veya üzüm suyunda eritilip hemen alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Emtrisitabin ve tenofovir, renal atılım yoluyla elimine edilir ve renal disfonksiyonu olan hastalarda emtrisitabin ve tenofovir maruziyet artar. Orta ve şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi < 50 ml/dak) olan hastalarda HİVENT'in güvenilirliği ve etkinliğiyle ilgili veriler sınırlıdır ve hafif böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi 50-80 ml/dak) için uzun süreli güvenilirlik verisi değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, böbrek bozukluğu olan hastalarda HİVENT yalnızca tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Kreatinin klirensi 30 ile 49 mL/dak aralığında olan hastalarda, doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir. Bu doz ayarlamaları, klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır ve bu hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak): Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda günde bir kez HİVENT uygulanmasını desteklemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak): Her 48 saatte bir HİVENT alımı önerilmektedir, bu öneri değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan HIV ile enfekte olmamış hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat için tek doz farmakokinetik verilerin modellenmesine dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) ve hemodiyaliz hastaları: Uygun doz azaltımları kombinasyon tablet ile elde edilemediğinden, şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalara HİVENT önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİVENT ve emtrisitabinin farmakokinetiği incelenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir; bu hastalarda tenofovir disoproksil fumarat için doz ayarlamasına gerek yoktur. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİVENT için doz ayarlamasına gerek duyulması olasılık dışıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

HİVENT, HIV ve HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda kesilirse, hastalar, hepatitin kötüleştiğine dair kanıt açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşına kadar olan gençlerde: Güvenilirlik ve etkinlikle ilgili verilerin yetersiz olmasından dolayı HİVENT'in, 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriatric popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için üzerinde doz önerilerinde bulunulacak herhangi bir veri yoktur. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği kanıtı bulunmadığı sürece, yetişkinler için önerilen günlük dozda ayarlama yapılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HİVENT, diğer anti-retroviraller ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

HİVENT, tenofovir disoproksil fumarat, emtrisitabin veya lamivudin gibi diğer sitidin analogları içeren başka tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). HİVENT adefovir dipivoksil ile beraber kullanılmamalıdır.

Üçlü nükleozid tedavisi: Tenofovir disoproksil fumarat, günde tek doz rejimi halinde lamivudin ve abakavirin yanı sıra lamivudin ve didanozinle de kombine edildiğinde, yüksek oranda virolojik yetmezlik ve erken aşamada direnç geliştiği rapor edilmiştir. Lamivudin ve emtrisitabin arasında yakın yapısal benzerlik ve bu iki ajanın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde benzerlikler bulunmaktadır. Bu nedenle, HİVENT, üçlü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa bazı sorunlar görülebilir.

HİVENT veya diğer anti-retroviral tedavilerden birini alan hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonları geliştirmeye devam edebilir; bu nedenle, HIV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdırlar.

HİVENT dahil anti-retroviral tedavilerin cinsel temas yoluyla veya kan aracılığıyla başkalarına HIV bulaşma riskini ortadan kaldırdığının kanıtlanmadığı hastalara bildirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

Böbrek yetmezliği: Tenofovir ve emtrisitabin, esas olarak böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile elimine edilir. Klinik uygulamada tenofovir disoproksil fumaratın kullanımıyla böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği, yüksek kreatinin, hipofosfatemi ve proksimal tübülöpato (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Kreatinin klerensinin HİVENT tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda hesaplanması ve böbrek fonksiyonunun da (kreatinin klerensi ve serum fosfat) ilk yılda her dört haftada bir ve ardından her üç ayda bir izlenmesi önerilir. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, daha önce adefovir dipivoksil tedavisi alırken böbrek sorunları yaşayanlar dahil, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesine dikkat edilmelidir.

Hemodiyaliz hastaları dahil, böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 80 ml/dk) olan hastalar: Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 ml/dk) hastalarda, HİVENT'in renal güvenliliği yalnızca çok sınırlı derecede incelenmiştir. Kreatinin klerensi 30-49 ml/dk olan hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı düzeydeki klinik çalışma verileri, uzatılmış doz aralığının optimum olmadığını ve toksisitede artış ve muhtemelen yetersiz cevaba yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yapılan küçük

bir klinik çalışmada, kreatinin klerensi 50 ila 60 ml/dk arasında olan ve 24 saatte bir emtrisitabinle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat alan hastalardan oluşan bir alt grupta 2-4 kat daha yüksek tenofovir maruziyeti ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.2). Dolayısıyla, HİVENT'in kreatinin klerensi < 60 ml/dk olan hastalarda kullanımı sırasında dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesinin yapılması ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir. Ayrıca, uzun doz aralıklarıyla HİVENT alan hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir. Kombinasyon tabletiyle gereken doz azaltımı yapılamadığından, HİVENT'in şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

HİVENT alan herhangi bir hastada serum fosfat düzeyi < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) veya kreatinin klerensi < 50 ml/dak. olur ise, kan şekeri, kanda potasyum ve idrarda şeker konsantrasyonları ölçümleri dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8., proksimal tübülöpatisi). Kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın veya serum fosfat düzeyi 1.0 mg/dl'nin (0.32 mmol/l) altına düşen hastalarda HİVENT tedavisine ara verilmesi de düşünülmelidir.

Yakın zamanda veya eşzamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda HİVENT kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

K65R mutasyonunu barındıran HIV-1 bulunan, anti-retroviral deneyimine sahip hastalarda, HİVENT kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Kemik etkileri: Lamivudin ve efavirenzle kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı daha önce anti-retroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, her iki tedavi grubunda kalça ve omurganın kemik mineral yoğunluğunda küçük azalmalar gözlenmiştir. Omurganın kemik mineral dansitesindeki azalmalar ve başlangıca göre kemik biyomarkerlerindeki değişimler, 144. haftada tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda anlamlı oranda daha büyüktür. Kalçanın kemik mineral dansitesindeki azalmalar, 96. haftaya kadar bu grupta anlamlı oranda daha büyüktür. Bununla birlikte, 144. haftadan sonra klinik olarak ilgili kemik anormallikleri açısından kırık riski veya kanıtı artmamıştır.

Kemik anormallikleri (seyrek şekilde kırıklara katkıda bulunan) proksimal renal tübülöpatisiyle ilişkilendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

HIV ve hepatit B veya C virüsü ile ko-enfekte olan hastalar: Anti-retroviral tedavi görmüş kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından artan bir risk altındadır.

Hekimler, hepatit B virüsü ile (HBV) ko-enfekte olmuş hastalarda HIV enfeksiyonunun optimal tedavisi için mevcut HIV tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır.

Hepatit B veya C için eşzamanlı antiviral tedavi durumunda, lütfen aynı zamanda bu tıbbi ürünlerle ilgili Kısa Ürün Bilgileri bölümüne başvurun.

HİVENT'in güvenliliği ve etkililiği, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi açısından belirlenmemiştir. Emtrisitabin ve tenofovir, farmakodinamik çalışmalarda HBV'ye karşı ayrı

ayrı ve kombinasyon halinde aktivite sergilemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Sınırlı klinik deneyim, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın, HIV enfeksiyonunu kontrol etmek için anti-retroviral kombinasyon tedavisi kullanıldığında anti-HBV aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir.

HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda HİVENT tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir. Ko-enfekte olmuş hastalar, HİVENT ile 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 kötüleşmesiyle hepatik dekompanseasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez.

Karaciğer hastalığı: Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, HİVENT'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİVENT ve emtrisitabinin farmakokinetiği incelenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir; bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİVENT için doz ayarlamasına gerek duyulması olasılık dışıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, anti-retroviral kombinasyon tedavisi sırasında, karaciğer fonksiyon anormalliklerindeki sıklık artmıştır ve standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda, karaciğer hastalığının kötüleşmesi görülür ise, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Laktik asidoz: Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatosteatoz ile ilişkili laktik asidoz rapor edilmiştir. Erken semptomlar (semptomatik hiperlaktatemi) iyi huylu sindirim semptomları (bulantı, kusma ve abdominal ağrı), spesifik olmayan kırıklık, iştah kaybı, kilo kaybı, solunum semptomları (hızlı ve/veya derin nefes alma) veya nörolojik semptomları (motor zayıflık dahil) içerir. Laktik asidozun mortalitesi yüksektir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir. Laktik asidoz genel olarak tedaviden birkaç ay sonra ortaya çıkmıştır.

Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızla artan aminotransferaz düzeylerinin görülmesi durumunda nükleozid analogları ile tedaviye son verilmelidir.

Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı açısından bilinen diğer risk faktörleri ve hepatosteatozu olan (alkole ve bazı tıbbi ürünlere bağlı olanlar dahil) hastalara (özellikle obez kadınlar) nükleozid analogları uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hepatit C ile ko-enfekte olan ve alfa interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hastalar da özel bir risk oluşturabilirler.

Yüksek risk altında bulunan hastalar yakından izlenmelidir.

Lipodistrofi: Antiretroviral kombinasyon tedavisi, HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olayların uzun vadede sonuçları şu anda bilinmemektedir. Bu durumun mekanizması hakkındaki bilgi eksiktir. Viseral lipomatoz ile proteaz inhibitörleri ve lipoatrofi ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri arasında bir bağlantı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Lipodistrofi riskinin yüksek olması, ilerlemiş yaş gibi bireysel faktörlere, uzun süreli antiretroviral tedavi gibi ilaca bağlı faktörlere ve metabolik bozukluklara bağlı olabilir. Klinik inceleme, yağın yeniden dağılımına ilişkin fiziksel belirtilere yönelik değerlendirmeyi içermelidir. Açlık serum lipidleri ve kan şekerinin ölçümüne dikkat

edilmelidir. Lipid bozuklukları, klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu: Nükleozid ve nükleotid analoglarının, *in vitro* ve *in vivo* olarak, değişken oranlarda mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Gebelik sırasında ve/veya postnatal olarak nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu rapor edilmiştir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik (anemi, nötropeni) ve metabolik (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) bozukluklardır. Bu etkiler çoğunlukla geçicidir. Geç başlayan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Gebelik sırasında nükleozid ve nükleotid analoglarına maruz kalan herhangi bir çocuğun, hatta HIV negatif çocukların, klinik ve laboratuvar takibi yapılmalı ve ilgili belirti veya semptomların görülmesi durumunda olası mitokondriyal fonksiyon bozukluğu açısından tam olarak incelenmelidirler. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda mevcut antiretroviral tedavi kullanımına yönelik önerileri etkilememiştir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu: Kombine antiretroviral tedavinin (ART) başlangıcı sırasında, ciddi immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, tedavinin (ART) başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retinitisi, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Osteonekroz: Etyolojinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi dahil) olduğunun düşünülmesine rağmen, osteonekroz özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya kombine antiretroviral tedavisine (ART) uzun süreli maruziyeti bulunan hastalarda rapor edilmiştir. Eklemelerde sızı ve ağrı, eklemelerde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde hastalara tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması: Önerilmez. Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması, didanozine sistemik maruziyette %40-60'lık bir artış sonucu, didanozinle ilgili advers reaksiyon riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.5). Bazı ölümcül olan, nadir pankreatit ve laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat ile didanozinin 400 mg dozunda birlikte uygulanması, muhtemelen fosforile (yani, aktif) didanozini arttıran intrasellüler bir etkileşimden dolayı, CD4 hücre sayımındaki anlamlı düşüşle ilişkilendirilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat tedavisiyle birlikte uygulanan azaltılmış 250 mg didanozin dozajı, test edilen birkaç kombinasyon dahilinde yüksek oranlarda virolojik başarısızlık bildirimleriyle ilişkilendirilmiştir.

HİVENT, laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin, tek başına uygulanan her tıbbi ürün dozuna karşılık birlikte uygulandığında tenofovir ve emtrisitabinin kararlı durum farmakokinetiği etkilenmemiştir.

In vitro ve klinik etkileşim çalışmaları, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabinin diğer tıbbi ürünlerle, CYP450 aracılı etkileşimlerinin düşük olduğunu göstermiştir.

Sabit bir kombinasyon olarak HİVENT, bileşenleri olan emtrisitabin veya tenofovir disoproksil fumarattan herhangi birini içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

HİVENT, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Emtrisitabin ile ilgili etkileşimler: *In vitro*, emtrisitabin, insan CYP450 izoformlarının (1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4) herhangi birisinin aracılık ettiği metabolizmayı inhibe etmemiştir. Emtrisitabin, glukuronidasyondan sorumlu enzimi inhibe etmemiştir.

Emtrisitabin, indinavir, zidovudin, stavudin veya famsiklovir ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim olmaz.

Emtrisitabin, esasen glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon yoluyla atılır. Emtrisitabinin famsiklovir ve tenofovir disoproksil fumarat haricinde, böbrek yolundan atılan tıbbi ürünlerle veya böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının etkisi değerlendirilmemiştir. HİVENT'in aktif tübüler sekresyon ile elimine edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu eliminasyon yoluna karşı rekabet nedeniyle emtrisitabin veya birlikte uygulanmış tıbbi bir ürünün serum konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir.

Emtrisitabin ve sitidin analoglarının birlikte uygulanmasıyla ilgili klinik deneyim yoktur. Sonuç olarak, HİVENT, HIV enfeksiyonunun tedavisinde lamivudin ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Tenofovir ile ilgili etkileşimler:

Lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir veya sakinavirin (etkililiği artırılmış ritonavir) tenofovir disoproksil fumaratla birlikte uygulanması, klinik olarak ilgili herhangi bir etkileşimle sonuçlanmamıştır.

Tenofovir disoproksil fumarat, lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, lopinavir ve ritonavirin farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Tenofovir disoproksil fumarat, lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, Tenofovir'in eğri altındaki alanı (EAA'sı) yaklaşık %30 artmıştır. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları, böbrek bozuklukları dahil tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilmiştir.

Mide ortamına dayanıklı didanozinin kapsülleri, tenofovir disoproksil fumarattan 2 saat önce veya birlikte uygulandığında, didanozin EAA'sı sırasıyla ortalama %48 ve %60 artmıştır. Tamponlanmış tabletler tenofovirten 1 saat önce uygulandığında didanozinin EAA'sındaki

ortalama artış %44'tür. Her iki durumda da, hafif bir yemekle birlikte verilen tenofovir'e yönelik farmakokinetik parametreler değişmemiştir. **Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir** (Bkz. Bölüm 4.4).

Tenofovir disoproksil fumarat atazanavirle uygulandığında, atazanavir konsantrasyonlarında bir azalma gözlenmiştir (atazanavir 400 mg'ye kıyasla, EAA ve minimum konsantrasyon (C_{min}) da sırasıyla %25 ve %40 oranında düşüş). Atazanavire ritonavir eklendiğinde, tenofovirin atazanavir C_{min} üzerindeki olumsuz etkisi anlamlı oranda düşmüşken, EAA'daki düşüş aynı büyüklükte olmuştur (atazanavir/ritonavir 300/100 mg'ye kıyasla EAA ve C_{min} 'de sırasıyla %25 ve %26 oranında düşüş). Atazanavir/ritonavirin tenofovir ile birlikte uygulanması, tenofovir maruziyetinde artışla sonuçlanmıştır. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları, böbrek bozuklukları dahil tenofovire ilişkili advers olayları güçlendirebilmiştir.

Tenofovir, hem filtrasyon hem de insan organik anyon taşıyıcısı 1 (hOAT1) aracılığıyla aktif sekresyonla böbreklerden atılır. Anyon taşıyıcı aracılığıyla etkin olarak salgılanan diğer tıbbi ürünler (örn. sidofovir) ile tenofovir disoproksil fumaratın birlikte uygulanması, tenofovirin veya birlikte uygulanan tıbbi ürünün konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Nefrotoksik tıbbi ürünler (örn. aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökin-2) alan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat değerlendirilmemiştir. Yakın veya eşzamanlı nefrotoksik tıbbi ürün kullanımında tenofovir disoproksil fumarat kullanımından kaçınılmalıdır. HİVENT ve nefrotoksik ajanların eşzamanlı kullanımı kaçınılmazsa, böbrek fonksiyonu haftada bir izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tenofovir disoproksil fumarat ile metadon, ribavirin, rifampisin, adefovir dipivoksil veya hormonal kontraseptif norgestimat/etinil östradiolün birlikte uygulanması herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

HİVENT ile ilgili etkileşimler:

Takrolimusun emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat kombinasyon ürünüyle birlikte uygulanması klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşimle sonuçlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabine maruz kalan gebelerle ilgili yeterli veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyofetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bununla birlikte, gelişen insan fetüslerine yönelik olası risklerin bilinmediği göz önünde bulundurulduğunda, HİVENT, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili kontrasepsiyon ile beraber kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

HİVENT, gebelik sırasında yalnızca olası faydası fetüse yönelik olası riske üstün olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Tenofovir veya emtrisitabinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, HİVENT ile tedavi edilen annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Genel bir kural olarak, bebeğe HIV bulaşmasını engellemek için, HIV ile enfekte kadınlar bebeklerini hiçbir koşulda emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda çiftleşme veya fertilite parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.3. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, hastalar, tenofovir disoprosil fumarat ve emtrisitabin tedavisi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.4. İstenmeyen etkiler

Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934, Bkz. Bölüm 5.1) muhtemelen emtrisitabin ve/veya tenofovir disoprosil fumarat ile ilgili olduğu düşünülen en yaygın olarak rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı (%12) ve ishal (%7) olmuştur. Bu çalışmada emtrisitabin ve tenofovir disoprosil fumaratın güvenlik profili, bu ajanların her birinin diğer antiretroviral ajanlarla birlikte uygulandığı önceki deneyimlerle tutarlılık göstermiştir.

Klinik uygulamada tenofovir disoprosil fumarat kullanımında böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu, kreatininde yükselme ve proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir. Proksimal renal tübülopatinin bir sonucu olarak kemik anormallikleri (seyrek şekilde kırıklara katkıda bulunan) olduğu rapor edilmiştir. HİVENT alan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nükleozid analoglarının kullanımı ile birlikte laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali rapor edilmiştir ve antiretroviral kombinasyon tedavisi lipodistrofi ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda HİVENT tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmeyle ilişkilendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, HİVENT'in bileşenleriyle en azından muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, aşağıda Tablo 1'de vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Sıklıklar, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın değil ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) veya izole raporlar dahil çok seyrek ($< 1/10,000$) veya bilinmiyor olarak tanımlanmaktadır (pazarlama sonrası güvenilirlik gözetimi yoluyla tanımlanmıştır ve mevcut verilerden sıklık tahmin edilememektedir).

Tablo 1: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanılarak HİVENT'in ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir disoproksil fumarat
<i>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:</i>		
Yaygın:	Nötropeni	
Yaygın değil:	Anemi ¹	
<i>Bağışıklık sistemi bozuklukları:</i>		
Yaygın:	Alerjik reaksiyon	
<i>Metabolizma ve beslenme bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:		Hipofosfatemi
Yaygın:	Hiperglisemi, hipertrigliseridemi	
Yaygın değil:		Hipokalemi
Seyrek:		Laktik asidoz
<i>Psikiyatrik bozukluklar:</i>		
Yaygın:	Uykusuzluk, anormal rüyalar	
<i>Sinir sistemi bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:	Baş ağrısı	Baş dönmesi
Yaygın:	Baş dönmesi	
<i>Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:</i>		
Yaygın:		Dispne
<i>Gastrointestinal bozukluklar:</i>		
Çok yaygın:	İshal, bulantı	İshal, kusma, bulantı
Yaygın:	Pankreatik amilaz artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış, kusma, karın ağrısı, dispepsi	Gaz
Yaygın değil:		pankreatit
<i>Hepatobilyer bozukluklar:</i>		
Yaygın:	Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde ve/veya serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, hiperbilirubinemi	Transaminazlarda artış
Yaygın değil:		Hepatit ²
Seyrek:		Hepatosteatoz
<i>Deri bozuklukları ve derialtı doku bozukluklar:</i>		
Çok yaygın:		Döküntü
Yaygın:	Vezikülobüllöz döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü, pruritus, ürtiker, cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) ¹	
Seyrek:		Anjiyoödem
<i>Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:	Kreatin kinazda artış	
Yaygın değil:		Rabdomiyoliz, osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur) ² , kas zayıflığı

Seyrek:		Miyopati
<i>Böbrek ve idrar yolu bozukluklar:</i>		
Yaygın değil:		Akut tübüler nekroz ² , Fanconi sendromu dahil proksimal renal tübülopati ² , nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) ² , nefrojenik diabetes insipidus ² , kreatininde artış, proteinüri
Seyrek:		Böbrek yetmezliği (akut ve kronik)
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları</i>		
Çok yaygın:		Asteni
Yaygın:	Ağrı, asteni	

¹ Pediatrik hastalara emtrisitabin uygulandığında anemi yaygın olarak ve cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) çok yaygın olarak gözlenmiştir.

² Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetimle tanımlanmış, fakat tenofovir disoproksil fumaratla yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. 'Yaygın değil' sıklık kategorisi, randomize kontrollü çalışmalarda (n=1,633) tenofovir disoproksil fumarata maruz kalan toplam hasta sayısını temel alan istatistiksel hesaplamalara göre tahmin edilmiştir.

Böbrek bozukluğu: Klinik uygulamada tenofovir disoproksil fumarat kullanımında böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu, kreatininde yükselme ve proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir. HIVENT alan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yukarıda vücut sistemi başlıkları altında sıralanan şu advers reaksiyonlar, proksimal renal tübülopatinin sonucu olarak meydana gelebilir: Rabdomiyoliz, osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur), hipokalemi, kas zayıflığı, miyopati ve hipofosfatemi. Bu olayların, proksimal renal tübülopati bulunmaması halinde tenofovir disoproksil fumarat tedavisiyle nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülmemektedir.

Didanozinle etkileşim: Didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olarak didanozine bağlı advers olay riskini arttırabileceği için, tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5). Bazen ölümcül olan nadir pankreatit ve laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin günlük 400 mg dozunda birlikte uygulanması, CD4 hücre sayımında önemli bir düşüşle ilişkilendirilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Lipidler, lipodistrofi ve metabolik anormallikler: Antiretroviral kombinasyon tedavisi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antiretroviral kombinasyon tedavisi, HIV hastalarında periferik ve fasiyal subkütan yağ kaybı, intra-abdominal ve viseral yağda artış, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo hörgücü) dahil vücut yağının yeniden dağılımı ile (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Reaktivasyon Sendromu: Antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz: Osteonekroz vakaları özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya antiretroviral kombinasyon tedavisine (CART) uzun süreli maruziyeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali: Nükleozid analoglarının kullanımı ile birlikte genellikle hepatosteatoz ile ilişkili laktik asidoz rapor edilmiştir. Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızla yükselen aminotransferaz düzeylerinin görülmesi durumunda nükleozid analogları ile tedaviye son verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Güvenilirlik ve etkinlikle ilgili verilerin yetersiz olmasından dolayı HİVENT'in 18 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşın üzerindeki hastalarda doz önerisinde bulunmak için herhangi bir veri yoktur. Ancak, böbrek yetersizliği kanıtı bulunmadığı sürece, yetişkinler için önerilen günlük dozda ayarlama yapılması gerekmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu olan hastalar: Emtrisitabin ve tenofovir, renal atılım yoluyla elimine edilir ve renal disfonksiyonu olan hastalarda emtrisitabin ve tenofovire maruziyet artar. Böbrek bozukluğu olan hastalarda, HİVENT yalnızca tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekebilir. Kreatinin klirensi < 50 ml/dak olan hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir. Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi < 30 ml/dak) bulunan hastalarda, tenofovir kullanımı önerilmemektedir. Alternatif tedavi bulunmuyorsa, doz aralığı ayarlanmalı ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

HIV/HBV veya HCV ko-enfekte hastalar: GS-01-934 çalışmasında yalnızca sınırlı sayıda hasta HBV (n=13) veya HCV ile (n=26) ko-enfektedir. HIV/HBV veya HIV/HCV ile ko-enfekte hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın advers reaksiyon profili, ko-enfeksiyon olmaksızın HIV ile enfekte hastalarda gözlenen profile benzerdir. Ancak, bu hasta popülasyonunda beklenildiği gibi, AST ve ALT'de yükselmeler genel HIV enfekte popülasyona kıyasla daha yaygın görülmüştür.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatitte kötüleşmeler: 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 (TUFAM)'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 belirtileri açısından izlenmeli (Bkz. Bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

Tenofovir dozunun yaklaşık %10'u ve emtrisitabin dozunun en fazla %30'u hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Tenofovir veya emtrisitabinin peritonal diyalizle atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J05AR03.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler: Tenofovir disoproksil fumarat *in vivo* olarak adenozin monofosfatın bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan tenofovire dönüştürülür. Emtrisitabin, sitidinin bir nükleozid analogudur. Tenofovir ve emtrisitabin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve hepatit B virüsüne özgü aktiviteye sahiptir.

Tenofovir ve emtrisitabin, sırasıyla tenofovir difosfat ve emtrisitabin trifosfat oluşturmak üzere hücre enzimleri tarafından fosforile edilir. *İn vitro* çalışmalar, tenofovir ve emtrisitabinin hücrelerde birleştirildiğinde tamamen fosforile olabildiğini göstermiştir. Tenofovir difosfat ve emtrisitabin trifosfat, kompetitif olarak HIV-1 revers transkriptazı inhibe ederler ve DNA zincirinin sonlanmasına neden olurlar.

Tenofovir difosfat ve emtrisitabin trifosfat, memeli DNA polimerazlarının zayıf inhibitörleridir ve mitokondrilere *in vitro* ve *in vivo* toksisitesi üzerine hiçbir kanıt yoktur.

İn vitro antiviral aktivite: *İn vitro* olarak tenofovir ve emtrisitabinin kombinasyonu ile sinerjistik antiviral aktivite gözlenmiştir. Proteaz inhibitörleri ile ve HIV revers transkriptazın nükleozid ve non-nükleozid analog inhibitörleri ile kombinasyon çalışmalarında sinerjistik etkilerin arttığı gözlenmiştir.

Direnç: Tenofovir ile K65R mutasyonunun veya emtrisitabin ile M184V/I mutasyonunun gelişmesi nedeniyle bazı HIV-1 enfekte hastalarda *in vitro* olarak direnç görülmüştür. Tenofovir veya emtrisitabine karşı dirence ilişkin başka hiçbir yol belirlenmemiştir. K65R mutasyonu abacavir, didanozin veya zalsitabin ile de gelişebilir ve bu ajanlara ek olarak lamivudin, emtrisitabin ve tenofovire duyarlılıkta azalmayla sonuçlanabilir. Tenofovir disoproksil fumarat, K65R mutasyonuna sahip HIV-1 hastalarında kullanılmamalıdır. M184V/I mutasyonuna sahip emtrisitabin dirençli hastalar lamivudine karşı çapraz dirençlidir ancak didanozin, stavudin, tenofovir, zalsitabin ve zidovudine duyarlılıklarını kaybetmemişlerdir.

M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili üç veya daha fazla mutasyonları (TAM'ler) bulunan HIV-1'li hastalar, tenofovir disoproksil fumarata azalan duyarlılık göstermiştir.

İn vivo direnç (daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalar): Daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934), genotipleme 48, 96 veya 144 haftada veya çalışma ilacının erken kesilmesi sırasında, doğrulanmış HIV RNA > 400 kopya/ml'ye sahip tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatları üzerinde gerçekleştirilmiştir. 144. hafta itibarıyla:

•M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan analiz edilen izolatların 2/19'sinde (%10.5) ve lamivudin/zidovudin/efavirenz grubundan analiz edilen izolatların 10/29'unda (%34.5) gelişmiştir (p değeri < 0.05, tüm hastalar arasında emtrisitabin+tenofovir disoproksil fumarat grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher tam olasılık testi).

- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R mutasyonu yoktur.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak K103N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (%68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'ünde (%72) gelişmiştir.

Klinik deneyim: Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934) daha önce antiretroviral tedavi almamış, HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar günde bir kez emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenz (n=255) rejimi veya günde iki kez uygulanan lamivudin ve zidovudinin sabit bir kombinasyonu (Combivir) ile günde bir kez efavirenz (n=254) almıştır. Emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat grubundaki hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin+tenofovir ve efavirenz verilmiştir. Başlangıçta, randomize gruplar benzer medyan plazma HIV-1 RNA (5.02 ve 5.00 log₁₀ kopya/ml) ve CD4 sayımlarına sahiptir (233 ve 241 hücre/mm³). Bu çalışmanın birincil etkinlik sonlanım noktası, 48 hafta sonunda 400 kopya/ml'den az, doğrulanmış HIV-1 RNA konsantrasyonlarının elde edilmesi ve korunmasıdır. 144 hafta sonunda ikincil etkinlik analizleri 400 veya 50 kopya/ml'den az HIV-1 RNA konsantrasyonları olan hastaların yüzdesini ve CD4 hücre sayımında başlangıca göre değişimi içermiştir.

48. hafta birincil sonlanım noktası verileri, Tablo 2'de gösterildiği gibi, efavirenzle sabit lamivudin ve zidovudin (Combivir) kombinasyonuna kıyasla, emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenzin kombinasyon tedavisinin daha üstün antiviral etkinlik sağladığını göstermiştir. 144. hafta ikincil sonlanım noktası verileri de Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2: Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenzin HIV-1 enfeksiyonlu, daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalara uygulandığı GS-01-934 çalışmasından alınan 48 ve 144 haftalık etkililik verileri

	GS-01-934 48 hafta boyunca tedavi		GS-01-934 144 hafta boyunca tedavi	
	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopya/ml (TLOVR)	%84 (206/244)	%73 (177/243)	%71 (161/227)	%58 (133/229)
P değeri	0.002**		0.004**	
% fark (%95 CI)	%11 (%4 ila %19)		%13 (%4 ila %22)	
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml (TLOVR)	%80 (194/244)	%70 (171/243)	%64 (146/227)	%56 (130/231)
p değeri	0.021**		0.082**	
% fark (%95 CI)	%9 (%2 ila %17)		%8 (%-1 ila %17)	
CD4 hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişim	+190	+158	+312	+271

p değeri	0.002 ^a	0.089 ^a
Fark (%95 CI)	32 (9 ila 55)	41 (4 ila 79)

* Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenz alan hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin+tenofovir ve efavirenz verilmiştir.

**Cochran-Mantel-Haenszel Testine dayanan p-değeri başlangıç CD4 hücre sayımına göre gruplandırılmıştır.

TLOVR=Virolojik Cevabın Kaybına Kadar Geçen Süre

a: Van Elteren Testi

Ayrı bir randomize klinik çalışmada (M02-418), daha önce antiretroviral tedavi almamış yüz doksan yetişkin günde bir veya iki kez lopinavir/ritonavir ile kombinasyon halinde verilen günde bir kez tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin ile tedavi edilmiştir. 48. haftada, hastaların %70'i ve %64'ü, sırasıyla günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle 50 kopya/ml'den az HIV-1 RNA göstermiştir. CD4 hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişiklikler, günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle sırasıyla +185 hücre/mm³ ve +196 hücre/mm³ olmuştur.

HIV ve HBV ile ko-enfekte olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, tenofovir disoproksil fumarat veya emtrisitabin ile kombine antiretroviral tedavisinin, HIV efeksiyonunu kontrol ettiğini ve HBV DNA'da bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tenofovir ve emtrisitabin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir.

Geriatric popülasyon: 65 yaşın üstündeki yaşlılarda farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Pediatric popülasyon (18 yaş altı): Genel olarak, emtrisitabinin bebekler, çocuklar ve adolesanlardaki (4 aylıktan 18 yaşına kadar) farmakokinetiği yetişkinlerde görülenlerle benzerdir. Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) tenofovir ile farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Farklı etnik gruplarda tenofovirin farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir. Emtrisitabinin farmakokinetiğinde, ırka bağlı klinik olarak önemli herhangi bir farklılık belirlenmemiştir.

Absorpsiyon: Sağlıklı gönüllülere oral HİVENT uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin hızla emilir ve tenofovir disoproksil fumarat, tenofovire dönüştürülür. Maksimum tenofovir ve emtrisitabin konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 0.5 ila 3 saat içinde serumda gözlenir. HİVENT yiyecek ile birlikte alındığında, aç karnına uygulamaya kıyasla, yağ içeriği yüksek veya düşük yemekle uygulandığında, maksimum tenofovir konsantrasyonlarına erişim ve tenofovir EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık %35 ve %15'lik artış yaklaşık bir saatin dörtte üçü kadar bir gecikmeyle sonuçlanmıştır.

HİVENT, tenofovir disoproksil 245 mg film kaplı tablet ve emtrisitabin 200 mg kapsülün birlikte alınmasına biyoeşdeğerdir.

Dağılım: İntravenöz uygulamanın ardından, tenofovir ve emtrisitabinin kararlı durum dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 0.8 L/kg ve 1.4 L/kg'dir. Tenofovir disoprosil fumarat veya emtrisitabinin oral uygulamasından sonra, tenofovir ve emtrisitabin vücutta yaygın olarak dağılır. 0.01 ila 25 mikrogram/ml tenofovir konsantrasyonu aralığında tenofovirin, plazma veya serum proteinine *in vitro* protein bağlanması sırasıyla %0.7 ve %7.2'den daha azdır. Emtrisitabinin *in vitro* olarak plazma proteinlerine bağlanması %4'ün altındadır ve 0.02 ila 200 mikrogram/ml aralığındaki konsantrasyonda bağımsızdır.

Biyotransformasyon: *İn vitro* çalışmalarda, tenofovir disoprosil fumaratın ve tenofovirin CYP450 enzimlerine yönelik substratlar olmadığı belirlenmiştir. Emtrisitabinin metabolizması sınırlıdır. Emtrisitabinin biyotransformasyonu, 3'-sülfoksit diastereomerler (dozun yaklaşık %9'u) ve 2'-O-glukuronit oluşturmak üzere glukuronik asitle konjugasyonunu (dozun yaklaşık %4'ü) içerir. Tenofovir veya emtrisitabin, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmez. Ayrıca, emtrisitabinin glukuronidasyondan sorumlu enzim olan üridin-5'-difosfolukuronil transferazı inhibe etmez.

Eliminasyon: Tenofovir primer olarak böbreklerden filtrasyon ve aktif tübüler taşıma sistemi ile atılır; intravenöz uygulama sonrasında idrarda atılan dozun yaklaşık %70-80'i değişmemiş haldedir. Tenofovirin görünen klerensi ortalama 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 yarılanma ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

Emtrisitabin esas olarak böbrekler yoluyla, idrarda (yaklaşık %86) ve feçeste (yaklaşık %14) atılır. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak bulunur. Emtrisitabinin sistemik klerensi, ortalama 307 ml/dak'tır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir.

Non-prolifere insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH'ler), tenofovir difosfatın yarılanma ömrü yaklaşık 50 saat iken, fitohemaglutininlerin uyardığı PKMH'lerde yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olarak bulunmuştur.

Klinik bir çalışmada, periferik kan mononükleer hücrelerinde emtrisitabin-trifosfatın intraselüler yarı ömrü 39 saattir. İntraselüler trifosfat seviyeleri dozla birlikte artmış, ancak 200 mg veya daha fazla dozlarda sabit değerlere ulaşmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek bozukluğu olan hastalarda ayrı preparatların birlikte uygulanmasının veya HİVENT olarak uygulamanın ardından emtrisitabin ve tenofovir için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. Tenofovirin ve emtrisitabinin farmakokinetik parametreleri temel olarak, başlangıçtaki kreatinin klerensine (CrCl) göre tanımlanan (CrCl) (CrCl>80 ml/dk olduğunda böbrek fonksiyonu normal; CrCl=50-79 ml/dk olduğunda hafif böbrek yetmezliği; CrCl=30-49 ml/dk olduğunda orta dereceli böbrek yetmezliği ve CrCl=10-29 ml/dk olduğunda ciddi böbrek yetmezliği olarak değerlendirilmiştir) çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan non-HIV enfekte hastaya 245 mg tenofovir disoprosilin veya 200 mg emtrisitabinin tek doz uygulanmasından sonra belirlenmiştir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (%CV) emtrisitabin ilaç maruziyeti 12 (%25) mikrogram•sa/ml'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda

sırasıyla 20 (%6) mikrogram•sa/ml, 25 (%23) mikrogram•sa/ml ve 34 (%6) mikrogramsa/ml'ye yükselmiştir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (%CV) tenofovir ilaç maruziyeti 2,185 (%12) ng•sa/ml'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3,064 (%30) ng•sa/ml, 6,009 (%42) ng•sa/ml ve 15,985 (%45) ng•sa/ml'ye yükselmiştir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda HİVENT için artan doz aralığının, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek pik plazma konsantrasyonlarına ve daha düşük C_{min} seviyelerine yol açması beklenmektedir. Bunun klinik etkileri bilinmemektedir.

Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, diyaliz arasında ilaç maruziyetleri emtrisitabinin 72 saat sonra 53 (%19) mikrogram.sa/ml'ye ve tenofovirin 48 saat sonrasında 42,857 (%29) ng•sa/ml'ye yükselmesine neden olmuştur.

HİVENT'İN doz aralığının kreatinin klerensi 30 ila 49 ml/dak arasında olan hastalarda değiştirilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). HİVENT, 30 ml/dak'tan az CrCl'ye sahip hastalar veya hemodiyaliz alan hastalara uygun değildir (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu olan HIV ile enfekte hastalarda emtrisitabinle kombinasyon halinde tenofovir disoprosil fumaratın güvenliliği, antiviral aktivitesini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için küçük bir klinik çalışma yapılmıştır. Başlangıçtaki kreatinin klerensi 50 ila 60 ml/dk olan ve günde bir kez doz alan hastalardan oluşan bir alt grubun tenofovir maruziyetinde 2-4 kat artış ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği: HİVENT'in farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİVENT için bir doz ayarlamasının gerekli olması olasılık dışıdır.

Tenofovirin farmakokinetik parametreleri, tenofovir disoprosil fumarat 245 mg tek dozunun, Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan karaciğer bozukluğunun değişen derecelerindeki non-HIV enfekte hastalara uygulanmasından sonra belirlenmiştir. Tenofovirin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önemli oranda değişmemiştir, bu durum, bu hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymaktadır. Normal hastalarda tenofovirin ortalama (CV %'si) C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 223 (%34.8) ng/ml ve 2,050 (%50.8) ng•saat/ml'dir; bu değerler, orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46.0) ng/ml ve 2,310 (%43.5) ng.saar/ml ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 305 (%24.8) ng/ml ve 2,740 (%44.0) ng.saar/ml'dir. Emtrisitabinin farmakokinetiği, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan non-HBV enfekte hastalarda incelenmemiştir. Genel olarak, HBV ile enfekte hastalarda emtrisitabinin farmakokinetiği, sağlıklı hastalardaki ve HIV'le enfekte hastalardakilerle benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yapılan klinik öncesi tenofovir disoprosil fumarat çalışmaları, gastrointestinal kanal, böbrek ve kemikte hedef organ etkileri ve serum fosfat konsantrasyonunda bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kemik toksisitesi, osteomalazi (maymunlarda) ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (sıçanlar ve köpekler) şeklinde gözlenmiştir. Bu toksisitelerin mekanizmaları tamamen anlaşılammıştır.

Emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat ile konvansiyonel üreme/gelişim toksisite çalışmaları insanlar için herhangi bir özel tehlike göstermemiştir.

Tenofovir disoproksil fumarat, üç *in vitro* genotoksisite çalışmasından ikisinde pozitif ancak *in vivo* mikronükleus miktar tayininde negatiftir.

Tenofovir disoproksil fumarat, sıçanlardaki uzun süreli bir oral karsinojenite çalışmasında herhangi bir karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Farelerdeki uzun süreli bir oral karsinojenite çalışması, 600 mg/kg/gün dozunda gastrointestinal yoldaki yüksek lokal konsantrasyonlarla ilişkili olduğu düşünülen düşük bir duodenal tümör insidansının olduğunu göstermiştir. Tümör oluşma mekanizması belirsiz olmakla birlikte, bulguların insanlarla ilgili olması olasılık dışıdır.

Emtrisitabin üzerine klinik olmayan veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisitenin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak, herhangi bir özel tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Emtrisitabin fare ve sıçanlarda, uzun süreli oral çalışmalarda herhangi bir karsinojenik potansiyel göstermemiştir.

In vitro fare lenfomasında emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın kombinasyonu, tek başına tenofovir disoproksil fumarat için elde edilen sonuçla karşılaştırıldığında pozitifdir. Bakteriyel revers mutasyon testinde (Ames testi) emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın kombinasyonu negatiftir.

Emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın kombinasyonunu kullanan bir aylık bir köpek çalışması, ayrı bileşenlerle karşılaştırıldığında toksikolojik etkilerin kötüleşmediğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize mısır nişastası
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Triasetin
FD&C mavi no.2

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayın. Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklayın.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Kutuda, PA/Al/PVC-Al folyo blisterde, 30 film kaplı tablet

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akpınar Mah. Kanuni Cad. No: 6 Sancaktepe/İstanbul

Tel : (0216) 564 80 00

Faks : (0216) 398 93 23

8. RUHSAT NUMARASI

2014/765

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ