

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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 (inek sütünden elde edilmiştir): 88.4 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

HIV-1 enfeksiyonu tedavisinde

HİVENT, HIV-1 ile enfekte olmuş yetişkinlerin tedavisinde anti-retroviral ilaçlarla kombinasyon tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

HİVENT ayrıca, birinci basamak ajanların kullanımını engelleyen NRTI direnci veya toksisiteleri olan HIV-1 ile enfekte olmuş ergenlerin tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Temas öncesi profilakside

HİVENT, yüksek risk altındaki HIV-negatif yetişkinlerde ve ergenlerde cinsel yolla edinilmiş HIV-1 enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla temas öncesi profilaksi (PrEP) için daha güvenli seks uygulamaları ile birlikte endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Antiretroviral tedavide emtrisitabin ve tenofovir disoproksil kombinasyonunun faydasının gösterimi, yalnızca daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinlerde ve en az 35 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri ergenlerde HIV tedavisinde: Günde bir kere, bir tablet.

Yetişkinlerde ve en az 35 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri ergenlerde HIV'in önlenmesinde: Günde bir kere, bir tablet.

HİVENT bileşenlerinden biriyle tedavinin kesilmesinin gerektiği veya doz modifikasyonunun gerektiği durumlarda, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil ayrı preparatları HIV-1 tedavisi için mevcuttur. Lütfen bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

Oral yolla alınır. HİVENT'in yiyeceklerle birlikte alınması tercih edilmelidir. HİVENT tablet yaklaşık 100 ml su, portakal suyu veya üzüm suyunda eritilip hemen alınabilir.

Eğer bir HİVENT dozu atlanmıyorsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saat içindeyse, HİVENT en kısa sürede alınmalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. HİVENT dozunun atlanmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaşıyorsa, atlanan doz alınmamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta HİVENT'i aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa, başka bir tablet alınmalıdır. Hasta HİVENT'i almasından 1 saatten daha uzun bir süre sonra kusarsa, başka bir doz alması gerekmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Emtrisitabin ve tenofovir, böbreklerden itrah yoluyla vücuttan atılır böbrek işlev bozukluğu olan kişilerde emtrisitabin ve tenofovire maruziyet artar (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1: Renal fonksiyon bozukluğu olan kişiler için dozlam önerileri

	HIV-1 enfeksiyonu tedavisi	Temas öncesi profilaksi
Hafif renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 50-80 mL/dk):	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, günde bir kez HİVENT uygulanmasının uygun olduğunu destekler (bkz. Bölüm 4.4).	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, HIV-1 ile enfekte olmayan, kreatinin klerensi 60-80 mL/dk olan bireylerde günde bir kez HİVENT uygulanmasını destekler. Bu popülasyonda çalışılmadığından, kreatinin klerensi <60 mL/dk olan, HIV-1 ile enfekte olmayan bireylerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Orta derecede renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 30-49 mL/dk):	Her 48 saatte bir HİVENT alımı önerilir, bu öneri değişen derecelerde renal fonksiyon bozukluğu bulunan HIV ile enfekte olmamış hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil için tek doz farmakokinetik verilerin	Bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

	modellemesine dayanır (bkz. Bölüm 4.4).	
Şiddetli renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) ve hemodiyaliz hastaları:	Uygun doz azaltımları kombinasyon tablet ile elde edilemediğinden, şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalara HİVENT önerilmez.	Bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlılık.
- HIV-1 durumu bilinmeyen veya pozitif olan kişilerde temas öncesi profilaksi için kullanım (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

HIV transmisyonu

Antiretroviral tedaviyle etkili viral baskılamının cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmakla birlikte, artı bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için önlemler ulusal yönergelerle uygun olarak alınmalıdır.

HIV-1 mutasyonu olan hastalar

K65R mutasyonu olan HIV-1 ile enfekte, daha önce anti-retroviral kullanmış hastalarda, HİVENT kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Genel HIV-1 enfeksiyonu önleme stratejisi

HİVENT, HIV-1'in bulaşmasını önlemede her zaman etkili değildir. HİVENT başladıktan sonra korumanın başlama zamanı bilinmemektedir.

HİVENT, diğer HIV-1 önleme yöntemlerinin (örn. düzenli ve doğru kondom kullanımı, HIV-1 durumu bilgisi, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar için düzenli testler) kullanımı dahil olmak üzere genel bir HIV-1 enfeksiyon önleme stratejisinin bir parçası olarak yalnızca temas öncesi profilaksi için kullanılmalıdır.

Tespit edilmemiş HIV-1 enfeksiyonunda direnç riski:

HİVENT, yalnızca HIV negatif olduğu doğrulanmış kişilerde HIV-1 bulaşma riskini azaltmak için kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Temas öncesi profilaksi için HİVENT alırken, bireylerin HIV-negatif oldukları sık aralıklarla (örn. en az 3 ayda bir) kombine antijen/antikor testi kullanılarak yeniden teyit edilmelidir.

HİVENT tek başına HIV-1 tedavisi için tam bir rejim oluşturmaz ve HIV-1 enfeksiyonu saptanmamış ve yalnızca emtrisitabin ve tenofovir disoproksil alan kişilerde HIV-1 direnç mutasyonları ortaya çıkmıştır.

Akut viral enfeksiyonla uyumlu klinik semptomlar varsa ve yakın zamanda (< 1 ay) HIV-1 maruziyetinden şüpheleniliyorsa, HİVENT'in kullanımı en az bir ay ertelenmeli ve HİVENT'e temas öncesi profilaksi için başlamadan önce HIV-1 durumu yeniden teyit edilmelidir.

Tedaviye uyumun önemi:

HİVENT'in HIV-1 bulaşma riskini azaltmadaki etkinliği, kandaki ölçülebilir ilaç düzeylerinin gösterdiği gibi, tedaviye uyum ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (bkz. Bölüm 5.1). HIV-1 ile enfekte olmayan bireylere, önerilen HİVENT günlük doz programına kesinlikle uymaları için sık aralıklarla danışmanlık yapılmalıdır.

Hepatit B veya C virüsü ile enfekte olan hastalar

HIV-1 ile enfekte, anti-retroviral tedavi görmüş kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından artmış bir risk altındadır. Hekimler, hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile ko-enfekte olmuş HIV-1 hastalarının tedavisi için mevcut HIV tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır.

HBV veya HCV enfeksiyonu olan hastalarda temas öncesi profilaksi için HİVENT'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Hepatit B veya C için eş zamanlı antiviral tedavi durumunda, lütfen aynı zamanda bu tıbbi ürünlerle ilgili Kısa Ürün Bilgilerine başvurun. *Ledipasvir* ve *sofosbuvir* veya *sofosbuvir* ve *velpatasvir* ile kullanım başlığının altında da bulabilirsiniz.

Tenofovir disoproksil HBV tedavisinde endikedir ve emtrisitabin farmakodinamik çalışmalarda HBV'ye karşı aktivite göstermiştir ancak kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi açısından HİVENT'in güvenliliği ve etkililiği spesifik olarak belirlenmemiştir.

HBV ile enfekte hastalarda HİVENT tedavisinin kesilmesi, hepatit semptomlarının ciddi akut kötüleşmesiyle ilişkilendirilebilir. HBV ile 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 fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, HİVENT'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmiştir; bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Emtrisitabinin farmakokinetiği hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda HİVENT için doz ayarlamasına gerek duyulması pek olası değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan HIV-1 ile enfekte hastalarda, karaciğer fonksiyon anormalliklerindeki sıklık kombine antiretroviral tedavi (KART) sırasında artmıştır ve standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda, karaciğer hastalığının kötüleşmesine dair kanıt görülür ise, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Yetişkinlerde renal ve kemik etkiler

Renal etkiler

Emtrisitabin ve tenofovir, esas olarak böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile vücuttan atılır. Tenofovir disoproksilin kullanımıyla böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, kreatinin düzeyinde artış, hipofosfatemi ve proksimal tübülöpati (Fanconi sendromu dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal izleme

HIV-1 enfeksiyonu tedavisinde veya temas öncesi profilakside kullanımı için HİVENT tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda kreatinin klerensinin hesaplanması önerilir.

Renal risk faktörü taşımayan hastalarda, böbrek fonksiyonunun (kreatinin klerensi ve serum fosfat) tedaviden 2 – 4 hafta sonra, ardından her üç ayda bir ve sonrasında her 3-6 ayda bir izlenmesi önerilir.

Böbrek hastalığı riski olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesi gereklidir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanım için aşağıdakilere bakınız.

HIV-1 ile enfekte olmuş hastalarda renal yönetim

HİVENT alan herhangi bir hastada serum fosfat düzeyi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) veya kreatinin klerensi < 50 mL/dk olur ise, kan şekeri, kanda potasyum ve idrarda şeker konsantrasyonları ölçümleri dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, proksimal tübülöpati). Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın veya serum fosfat düzeyi 1,0 mg/dl'nin (0,32 mmol/L) altına düşen hastalarda HİVENT tedavisine ara verilmesi de düşünülmelidir. Böbrek işlevlerinde progresif azalma olması ve başka bir neden bulunamaması durumunda da HİVENT tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 mL/dk) hastalarda, HİVENT'in renal güvenliliği çok sınırlı düzeyde incelenmiştir. Kreatinin klerensi 30-49 mL/dk olan hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı düzeydeki klinik çalışma verileri, uzatılmış dozlam aralığının optimum olmadığını ve toksisitede artışa ve muhtemelen yetersiz cevaba yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yapılan küçük bir klinik

çalışmada, kreatinin klerensi 50 ila 60 mL/dk arasında olan ve her 24 saatte bir emtrisitabinle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil 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 dozlam aralıklarıyla HİVENT alan hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir. Kombinasyon tabletiyle gereken doz azaltımı yapılamadığından, HİVENT'in şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Temas öncesi profilakside renal yönetim

HİVENT, kreatinin klerensi <60 mL/dk olan HIV-1 ile enfekte olmayan bireylerde çalışılmamıştır ve bu nedenle bu popülasyonda kullanılması önerilmez. Temas öncesi profilaksi için HİVENT alan herhangi bir bireyde serum fosfat <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) veya kreatinin klerensi <60 mL/dk'ya düşerse, bir hafta içinde kan şekeri, kan potasyum ve idrar glikoz konsantrasyonları dahil böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8. proksimal tübülopati). Kreatinin klerensi <60 mL/dk'ya veya serum fosfatında <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) düşüşe sahip kişilerde HİVENT kullanımına ara verilmesi düşünülmelidir. HİVENT kullanımına ara verilmesi, başka bir neden tespit edilmediğinde böbrek fonksiyonunda ilerleyici düşüş olması durumunda da düşünülmelidir.

Kemik üzerine etkileri

Kemik anormallikleri (ısrarcı ya da kötüleşen belirgin kemik ağrısı ve seyrek şekilde kırıklara katkıda bulunan osteomalazi gibi) tenofovir disoproksil ile indirgenen proksimal renal tübülopatiyle ilişkilendirilebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tenofovir disoproksil, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya sebep olabilir.

Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya tespit edildiyse, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi

Lamivudin ve efavirenzle kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksilin karşılaştırıldığı daha önce anti-retroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada (GS-99-903), her iki tedavi grubunda kalça ve omurganın KMY'de küçük azalmalar gözlenmiştir. Omurga KMY'de azalmalar ve başlangıca göre kemik biyomarkerlerindeki değişimler, 144. haftada tenofovir disoproksil tedavi grubunda anlamlı oranda daha büyüktür. Kalça KMY'deki azalmalar, 96. haftaya kadar bu grupta anlamlı oranda daha büyüktür. Bununla birlikte, bu çalışmada 144. haftadan sonra klinik olarak ilgili kemik anormallikleri açısından kırık riski veya kanıtı artmamıştır.

Başka çalışmalarda (prospektif ve kesitsel) KMY'deki en bariz azalmalar güçlendirilmiş proteaz inhibitörü içeren rejimin parçası olarak tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Sonuç olarak, tenofovir disoproksil ile ilişkilendirilen kemik anormallikleri açısından ve tenofovir disoproksilin uzun vadede kemik sağlığı ve kırık riski üzerindeki etkileri hakkındaki limitli veri göz önüne alındığında, kırık riski yüksek olan osteoporozlu hastalar için alternatif tedavi rejimleri düşünülmelidir.

Temas öncesi profilaksi

HIV-1 ile enfekte olmayan bireylerin klinik çalışmalarında, KMY'de küçük düşüşler gözlemlendi. 498 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük profilaksi için HİVENT alan erkeklerde (n = 247) plaseboya karşı (n = 247) KMY'de başlangıçtan 24. haftaya kadar olan ortalama değişiklikler kalça, omurga, femur boyun ve trokanterde -%0.4 ile -%1.0 arasında değişmiştir. (n=251).

Pediyatrik popülasyonda böbrek ve kemik etkileri

Pediyatrik popülasyonda HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi sırasında tenofovir disoproksilin uzun vadeli böbrek ve kemik etkileri ve enfekte olmayan ergenlerde temas öncesi profilaksi için kullanıldığında tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun uzun vadeli böbrek ve kemik etkileri ile ilgili belirsizlikler vardır (bkz. Bölüm 5.1). Ayrıca, HIV-1 tedavisi için tenofovir disoproksil'in kesilmesinden sonra veya temas öncesi profilaksi için tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun kesilmesinden sonra renal toksisitenin tersine döneceği tam olarak belirlenemez.

HİVENT'in HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi veya temas öncesi profilaksi için kullanımının yarar/risk dengesinin değerlendirilmesi, tedavi sırasında uygun izlemeye karar verilmesi (tedaviyi bırakma kararı dahil) ve aşağıdaki durumlarda vaka bazında takviye ihtiyacının değerlendirilmesi için multidisipliner bir yaklaşım önerilir.

HİVENT'i, temas öncesi profilaksi için kullanırken bireyler, HIV-1 enfeksiyonu açısından yüksek risk altında kalıp kalmadıklarını belirlemek için her ziyarette yeniden değerlendirilmelidir. HIV-1 enfeksiyonu riski, tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun uzun süreli kullanımı ile potansiyel böbrek ve kemik etkilerine karşı dengelenmelidir.

Renal etkiler

Klinik çalışma GS-US-104-0352'de 2 ila <12 yaş arasındaki HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda proksimal renal tübülopati ile uyumlu renal advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Renal izlem

Böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ve serum fosfat), HIV-1 tedavisi veya temas öncesi profilaksi için HİVENT'e başlamadan önce değerlendirilmeli ve yetişkinlerde olduğu gibi kullanım sırasında izlenmelidir (yukarıya bakınız).

Renal yönetim

HİVENT alan herhangi bir pediyatrik hastada serum fosfatının < 3 mg/dl (0,96 mmol/l) olduğu doğrulanırsa, kan şekeri, kan potasyumu ve idrar glukoz konsantrasyon ölçümleri dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, proksimal tübülopati). Böbrek anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya tespit edilirse, HİVENT kullanımına ara verilmesini düşünmek için bir nefrolog ile konsültasyon alınmalıdır. HİVENT kullanımına ara verilmesi, başka bir neden tespit edilmediğinde böbrek fonksiyonunda ilerleyici düşüş olması durumunda da düşünülmelidir.

Birlikte kullanım ve renal toksisite riski

Erişkinlerdeki öneriler aynı şekilde geçerlidir (bkz. Bölüm 4.5 diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Böbrek yetmezliği

HİVENT'in 18 yaşın altındaki böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2). HİVENT, böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda başlatılmamalı ve HİVENT kullanımı sırasında böbrek yetmezliği gelişen pediatrik hastalarda kesilmelidir.

Kemik etkileri

Tenofovir disoproksil kullanımı KMY'de azalmaya neden olabilir. KMY'deki tenofovir disoproksil ile ilişkili değişikliklerin uzun vadeli kemik sağlığı ve gelecekteki kırık riski üzerindeki etkileri belirsizdir (bkz. Bölüm 5.1). Herhangi bir pediatrik hastada HİVENT kullanımı sırasında kemik anormallikleri saptanırsa veya şüphelenilirse, bir endokrinolog ve/veya nefrolog ile konsültasyon alınmalıdır.

Laktik Asidoz/Steatozla birlikte Şiddetli Hepatomegali

HİVENT'in bileşenleri, tenofovir DF ve emtrisitabin dahil olmak üzere nükleozid analogların tek başına ya da diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanımıyla laktik asidoz ve steatozla birlikte 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 veya enfekte olmamış kişilerde HİVENT ile tedaviye ara verilmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipidleri ve glukoz 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 glukozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

In utero maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleo(t)id analogları bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirlenmiştir. *In utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik (anemi, nötropeni) ve metabolik (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) bozukluklardır. Bu etkiler genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlayan nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglarına *in utero* olarak maruz kalan ve özellikle nörolojik bulgular gibi etiyojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, gebe kadınlarda HIV'in vertikal transmisyonunu önlemek için mevcut antiretroviral tedavi kullanımına yönelik önerileri etkilememiştir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu

KART 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, KART tedavisi başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca, immün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) meydana geldiği bildirilmiştir; bununla birlikte, rapor edilen başlangıç zamanı oldukça değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

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

Osteonekroz

Etiyolojinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, daha yüksek vücut kitle indeksi dahil) olduğunun düşünülmesine rağmen, osteonekroz özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya KART'a uzun süreli maruziyeti bulunan hastalarda bildirilmiştir. Eklemlerde sızı ve ağrı, eklemlerde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde hastalara tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması

Yakın zamanda veya eş zamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda HİVENT kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). HİVENT ile nefrotoksik ajanların eş zamanlı kullanımı kaçınılmazsa, böbrek fonksiyonu haftada bir izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil ile tedavi edilen ve renal disfonksiyon risk faktörleri bulunan HIV-1 ile enfekte hastalarda yüksek doz veya birden çok nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) başlandıktan sonra akut böbrek yetmezliği olguları rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil bir NSAİİ ile birlikte uygulanacaksa böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Bir ritonavirle veya kobisistatla güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörüyle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil alan HIV-1 ile enfekte hastalarda böbrek yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.5). Böbrek risk faktörleri bulunan HIV-1 hastalarda tenofovir disoproksilin güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörüyle birlikte uygulanması dikkatle değerlendirilmelidir.

HİVENT, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid, emtrisitabin veya lamivudin gibi diğer sitidin analogları içeren başka tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). HİVENT adefovir dipivoksil ile beraber kullanılmamalıdır.

Ledipasvir ve sofosbuvir, sofosbuvir ve velpatasvir veya sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir 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 HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir.

Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Ledipasvir/sofosbuvirin tenofovir disoproksil ve güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü (örn. atazanavir veya darunavir) 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 tenofovir disoproksil ve güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü alan hastalar, tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil ve didanozinin birlikte uygulanması:

Tenofovir disoproksil ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Üçlü nükleozid tedavisi

HIV-1 hastalarında tenofovir disoproksil, 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 bildirilmiştir. Lamivudine ile emtrisitabin arasında yapısal benzerlik vardır, bu iki ajanın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde de benzerlikler vardır. Bu nedenle, HİVENT, üçüncü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa aynı sorunlar görülebilir.

Yaşlılar

HİVENT 65 yaş üstü hastalarda incelenmemiştir. Ancak yaşlılarda, böbrek işlevlerinin azalma olasılığı fazla olduğu için, yaşlı hastaların HİVENT ile tedavisi sırasında bu açıdan dikkat edilmelidir.

Yardımcı maddeler

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

HİVENT emtrisitabin ve tenofovir disoproksil içerdiğinden, bu ajanlarla ayrı olarak tanımlanan her etkileşim HİVENT kullanımıyla da meydana gelebilir. Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

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

İn vitro ve klinik farmakokinetik etkileşim çalışmaları, tenofovir disoproksil ve emtrisitabinin diğer tıbbi ürünlerle, CYP450 aracılı etkileşim olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Eş zamanlı kullanım önerilmeyen ilaçlar

HİVENT, emtrisitabin, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid veya diğer sitidin analogları; lamivudin (bkz. Bölüm 4.4) gibi herhangi birini içeren diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

HİVENT, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Didanozin: HİVENT'in didanozin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 1).

Böbrek yoluyla itrah edilen tıbbi ilaçlar: Emtrisitabin ve tenofovir, esasen böbrek yoluyla itrah edildiğinden dolayı, HİVENT'in böbrek işlevlerini azaltan ya da aktif tübüler sekresyon (örn: sidofovir) için rekabet eden ilaçlar ile birlikte kullanımı emtrisitabinin, tenofovirin ya da diğer birlikte kullanılan tıbbi ilaçların serum konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Yakın zamanda veya eşzamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda HİVENT kullanımından kaçınılmalıdır. Aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökin-2 örnek olarak verilebilir, ancak örnekler bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer etkileşimler

HİVENT veya tek tek bileşen(ler)i ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 2'de sıralanmıştır (artış "↑" ile düşüş "↓" ile, değişim olmaması "↔" ile, günde iki kez "b.i.d." ile ve günde bir kez "q.d." ile gösterilmektedir). Varsa, %90 güven aralıkları parantez içinde gösterilmiştir.

Tablo 2: HİVENT'in tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C _{max} , C _{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
ANTI-ENFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
Proteaz inhibitörleri		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: EAA: ↓ %25 (↓42 ila ↓ 3) C _{maks} : ↓ %28 (↓ 50 ila ↑ 5) C _{min} : ↓%26(↓46 ila ↑ 10)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir.

	Tenofovir: EAA: ↑ %37 C _{maks} : ↑ %34 C _{min} : ↑ %29	Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoprosil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %22 C _{min} : ↑ %37	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoprosil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: EAA: ↓ %32 (↓ 25 ila ↓ 38) C _{maks} : ↔ C _{min} : ↓ %51 (↓ 37 ila ↑ 66)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoprosil 245 mg)
NRTI'ler		
Didanozin/Tenofovir disoprosil	Tenofovir disoprosil ile didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olur.	HİVENT ile didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
Didanozin/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	Didanozine karşı artmış sistemik maruziyet, didanozine bağlı advers

		reaksiyon riskini artırabilir. Bazen ölümcül olan pankreatit ve laktik asidoz olayları seyrek olarak rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil ile didanozinin günlük 400 mg dozunda birlikte uygulanması, muhtemelen fosforile edilmiş (etkin) didanozini artıran intrasellüler etkileşimden dolayı, CD4 hücre sayımındaki anlamlı düşüşle ilişkilendirilmiştir. Tenofovir disoproksil tedavisiyle birlikte uygulanan 250 mg'lık azaltılmış didanozin dozu, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için test edilen birkaç kombinasyonda yüksek oranda virolojik başarısızlık raporlarıyla ilişkilendirilmiştir.
Lamivudin/Tenofovir disoproksil	Lamivudin: EAA: ↓ % 3 (↓ % 8 ila ↑ 15) C_{maks}: ↓ % 24 (↓ 44 ila ↓ 12) C_{min}: NC Tenofovir: EAA: ↓ % 4 (↓ 15 ila ↑ 8) C_{maks}: ↑ % 102 (↓ 96 ila ↑ 108) C_{min}: NC	Lamivudin ve HİVENT birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovir disoproksil	Efavirenz:	Efavirenz için doz

	EAA: ↓ % 4 (↓ 7 ila ↓ 1) C _{maks} : ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: EAA: ↓ % 1 (↓ 8 ila ↑ 6) C _{maks} : ↑ % 7 (↓ 6 ila ↑ 22) C _{min} : NC	ayarlaması gerekmemektedir.
ANTI-ENFEKTİFLER		
Hepatit B virüs antiviral ajanlar		
Adefovir dipivoksil/Tenofovir disoproksil	Adefovir dipivoksil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 ila ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 ila ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 ila ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 ila ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir dipivoksil ve HİVENT aynı anda uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).
Hepatit C virüs antiviral ajanlar		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: EAA: ↑ % 96 (↑ 74 ila ↑ 121) C _{maks} : ↑ % 68 (↑ 54 ila ↑ 84) C _{min} : ↑ % 118 (↑ 91 ila ↑ 150) Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ GS 331007 ² : EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 42 (↑ 34 ila ↑ 49) Atazanavir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 63 (↑ 45 ila ↑ 84) Ritonavir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ % 45 (↑ 27 ila ↑ 64)	Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

	Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 47 (↑ 37 ila ↑ 58) C_{min}: ↑ % 47 (↑ 38 ila ↑ 57)	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↓ % 27 (↓ 35 ila ↓ 18) C_{maks}: ↓ % 37 (↓ 48 ila ↓ 25) GS 331007²: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 48 (↑ 34 ila ↑ 63) Emtirisitabin: EAA: ↔	Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

	Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 50 (↑ 42 ila ↑ 59) Cmaks: ↑ % 64 (↑ 54 ila ↑ 74) Cmin: ↑ % 59	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, Cmaks, Cmin değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↓ % 34 (↓ 41 ila ↓ 25) Cmaks: ↓ % 34 (↓ 41 ila ↑ 25) Cmin: ↓ % 34 (↓ 43 ila ↑ 24) Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS 331007²: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 98 (↑ 77 ila ↑ 123) Cmaks: ↑ % 79 (↑ 56 ila ↑ 104)	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

	C _{min} : ↑ % 163 (↑ 137 ila ↑ 197)	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/Tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS 331007²: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↑ 31 ila ↑ 50) C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 91 (↑ 74 ila ↑ 110)	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-3310072 EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 65 (↑ 59 ila ↑ 71) C_{maks}: ↑ % 61 (↑ 51 ila ↑ 72) C_{min}: ↑ % 115 (↑ 105 ila ↑ 126)	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 42 (↑ 37 ila ↑ 49) Velpatasvir:	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin

	EAA: ↑ % 142 (↑ 37 ila ↑ 49) C_{maks}: ↑ % 55 (↑ 41 ila ↑ 71) C_{min}: ↑ % 301 (↑ 41 ila ↑ 71) Atazanavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44) Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 29 Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 55 (↑ 15 ila ↑ 44) C_{min}: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44)	sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↓ % 28 (↓ 34 ila ↓ 20) C_{maks}: ↓ % 38 (↓ 46 ila ↓ 29) GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve

	C_{maks}: ↓ % 24 (↓ 35 ila ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 (↑ 33 ila ↑ 44) C_{maks}: ↑ % 55 (↑ 45 ila ↑ 66) C_{min}: ↑ % 52 (↑ 45 ila ↑ 59)	bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↓ % 29 (↓ 36 ila ↓ 22) C_{maks}: ↓ % 41 (↓ 51 ila ↓ 29) GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↓ % 30 (↓ 41 ila ↓ 17) C_{min}: ↑ % 63 (↑ 43 ila ↑ 85)	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn.

	Lopinavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 42 (↑ 27 ila ↑ 57) C_{min}: ↔	ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↓ % 21 (↓ 58 ila ↑ 48) Emtirisitabin: EAA: ↔	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek fonksiyon bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

	C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↓ 58 ila ↑ 48) C_{maks}: ↑ % 46 (↓ 58 ila ↑ 48) C_{min}: ↑ % 70 (↑ 61 ila ↑ 79)	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑% 38 (↑ 14 ila ↑ 67) GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↓ % 53 (↓ 61 ila ↓ 43) C_{maks}: ↓ % 47 (↓ 57 ila ↓ 36) C_{min}: ↓ % 57 (↓ 64 ila ↓ 48) Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 81 (↑ 68 ila ↑ 94) C_{maks}: ↑ % 77 (↑ 68 ila ↑	Sofosbuvir/velpatasvir ve efavirenzin birlikte uygulanmasının velpatasvirin plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmektedir. Sofosbuvir/velpatasvirin efavirenz ile birlikte uygulanacağı tedaviler önerilmemektedir.

	94) C _{min} : ↑ % 121 (↑ 100 ila ↑ 143)	
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/ Tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↑ 34 ila ↑ 46) C_{maks}: ↑ % 44 (↑ 33 ila ↑ 55) C_{min}: ↑ % 84 (↑ 76 ila ↑ 92)	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları dahil tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Renal fonksiyon yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)

	birlikte (mekanizma)	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ₃ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↓ % 30 C_{min}: N/A GS-3310072: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: EAA: ↑ % 143 C_{maks}: ↑ % 72 C_{min}: ↑ % 300 Darunavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↓ % 34 Ritonavir: EAA: ↑ % 45 C_{maks}: ↑ % 60 C_{min}: ↔ Emtricitabine: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 C_{maks}: ↑ % 48 C_{min}: ↑ % 47	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)

	(mekanizma)	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↓ % 19 (↓ 40 ila ↑ 10) GS 331007²: EAA: ↔ C_{maks}: ↓ % 23 (↓ 30 ila ↑ 16) Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 25 (↑ 8 ila ↑ 45) C_{min}: ↔	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Ribavirin/Tenofovir disoproksil	Ribavirin: EAA: ↑ % 26 (↑ 20 ila ↑ 32) C_{maks}: ↓ % 5 (↓ 11 ila ↑ 1) C_{min}: NC	Ribavirin için doz ayarlaması gerekmemektedir.
Herpes virüsü antiviral ajanlar		
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Famsiklovir/Emtrisitabin	Famciclovir: EAA: ↓ % 9 (↓ 16 ila ↓ 1) C_{maks}: ↓ % 7 (↓ 22 ila ↑ 11) C_{min}: NC Emtrisitabin: EAA: ↓ % 7 (↓ 13 ila ↓ 1)	Famsiklovir için doz ayarlaması gerekmemektedir.

	C _{max} : ↓ % 11 (↓ 20 ila ↑ 1) C _{min} : NC	
Antimikobakteriyaller		
Rifampisin/Tenofovir disoproksil	Tenofovir: EAA: ↓ % 12 (↓ 16 ila ↓ 8) C _{maks} : ↓ % 16 (↓ 22 ila ↓ 10) C _{min} : ↓ % 15 (↓ 12 ila ↓ 9)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat/Etinil östradiol/Tenofovir disoproksil	Norgestimat: EAA: ↓ % 4 (↓ 32 ila ↑ 34) C _{maks} : ↓ % 5 (↓ 27 ila ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl estradiol: EAA: ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 0) C _{maks} : ↓ % 6 (↓ 13 ila ↑ 0) C _{min} : ↓ % 2 (↓ 9 ila ↑ 6)	Norgestimate/Etinil östradiol için doz ayarlaması gerekmemektedir.
IMMÜNOSÜPRESANLAR		
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C_{maks}, C_{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	HİVENT ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Takrolimus/Tenofovir disoproksil /Emtrisitabin	Takrolimus: EAA: ↑ % 4 (↓ 3 ila ↑ 11) C _{maks} : ↑ % 3 (↓ 3 ila ↑ 9) C _{min} : NC Emtrisitabin: EAA: ↓ % 5 (↓ 9 ila ↓ 1) C _{maks} : ↓ % 11 (↓ 17 ila ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: EAA: ↑ % 6 (↓ 1 ila ↑ 13) C _{maks} : ↑ % 13 (↑ 1 ila ↑ 27) C _{min} : NC	Takrolimus için doz ayarlaması gerekmemektedir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon/Tenofovir disoproksil	Metadon: EAA: ↑ % 5 (↓ 2 ila ↑ 13)	Metadon için doz ayarlaması

	C _{maks} : ↑ % 5 (↓ 3 ila ↑ 14) C _{min} : NC	gerekmemektedir.
--	---	------------------

NC = Hesaplanmamıştır

N/A = Uygulanabilir değildir

¹ Ledipasvir/sofosbuvirin eş zamanlı dozlamasından ortaya çıkan veriler. Aşamalı uygulama (12 saat arayla) benzer sonuçlar vermiştir.

² Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.

³ HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetini elde etmek için 100 mg ek voksilaprevir ile yapılan çalışma.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

HİVENT tedavisi sırasında gebe kalma olasılığı varsa, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara ilişkin büyük miktarda veri (1000'den fazla gebelik sonucu), emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili herhangi bir malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Bu nedenle gerekirse hamilelik sırasında HİVENT kullanımı düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Tenofovir ve emtrisitabinin anne sütüne geçtiği görülmüştür. Emtrisitabin ve tenofovirin yenidoğan/bebekler üzerindeki etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Bu nedenle, HİVENT ile tedavi edilen annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlar HİVENT alıyorsa emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsanlarda HİVENT'in etkisine ilişkin veriler bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları emtrisitabin veya tenofovir disoproksilin fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, hastalar, tenofovir disoproksil ve emtrisitabin tedavisi sırasında baş dönmesi gözlemlendiğinin bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

HIV-1 enfeksiyonu: Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934, bkz. Bölüm 5.1) muhtemelen emtrisitabin ve/veya tenofovir disoproksil ile ilgili olduğu düşünülen en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (%12) ve ishal (%7) olmuştur. Bu çalışmada emtrisitabin ve tenofovir disoproksilin güvenlik profili, bu ajanların her birinin diğer antiretroviral ajanlarla birlikte uygulandığı önceki deneyimlerle tutarlılık göstermiştir.

Temas öncesi profilaksi: HIV-1 ile enfekte olmayan 2,830 yetişkinin temas öncesi profilaksi için günde bir kez emtrisitabin ve tenofovir disoproksil aldığı iki randomize plasebo kontrollü çalışmada (iPrEx, Partners PrEP) emtrisitabin ve tenofovir disoproksile karşı yeni bir advers reaksiyon tanımlanmamıştır. Gönüllüler sırasıyla medyan 71 hafta ve 87 hafta takip edilmiştir. iPrEx çalışmasında emtrisitabin ve tenofovir disoproksil grubunda en sık bildirilen advers reaksiyon baş ağrısıdır (%1).

Tablolanmış güvenlik profili özeti

HIV-1 ile enfekte hastalarda klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, HİVENT'in bileşenleriyle en azından muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, aşağıda Tablo 3'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 olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor)

Tablo 3: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanılarak HİVENT'in ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir disoproksil
<i>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:</i>		
Yaygın:	Nötropeni	
Yaygın olmayan:	Anemi ²	
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları:</i>		
Yaygın:	Alerjik reaksiyon	
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		Hipofosfatemi ¹
Yaygın:	Hiperglisemi, hipertrigliseridemi	
Yaygın olmayan:		Hipokalemi ¹
Seyrek:		Laktik asidoz
<i>Psikiyatrik hastalıklar:</i>		
Yaygın:	Uykusuzluk, anormal rüyalar	
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>		

Çok yaygın:	Baş ağrısı	Sersemlik hali
Yaygın:	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali	Baş ağrısı
<i>Gastrointestinal hastalıklar:</i>		
Çok yaygın:	İshal, bulantı	İshal, kusma, bulantı
Yaygın:	Pankreatik amilaz artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış, kusma, karın ağrısı, dispepsi	Karın ağrısı, karında şişkinlik
Yaygın olmayan:		pankreatit
<i>Hepatobiliyer hastalıklar:</i>		
Yaygın:	Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde ve/veya serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, hiperbilirubinemi	Transaminazlarda artış
Seyrek:		Hepatosteatoz, Hepatit
<i>Deri bozuklukları ve derialtı doku hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		Döküntü
Yaygın:	Vezikülobüllöz döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü, pruritus, ürtiker, cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) ²	
Yaygın olmayan:	Anjiyoödem ³	
Seyrek:		Anjiyoödem
<i>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:	Kreatin kinazda artış	
Yaygın olmayan:		Rabdomiyoliz ¹ , kas zayıflığı ¹
Seyrek:		Osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur) ^{1,3} , Miyopati ¹
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:</i>		
Yaygın olmayan:		Kreatininde artış, proteinüri, Fanconi sendromu dahil proksimal renal tübülopati
Seyrek:		Böbrek yetmezliği (akut ve kronik), Akut tübüler nekroz, nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) ³ , nefrojenik diabetes insipidus
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi hastalıkları</i>		
Çok yaygın:		Asteni
Yaygın:	Ağrı, asteni	

¹Bu advers reaksiyon, proksimal renal tübülopatinin sonucu olarak meydana gelebilir. Bu rahatsızlığın yokluğunda, tenofovir disoproksil tedavisiyle nedensel olarak ilişkili kabul edilmez.

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

³Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetim sürecinde tanımlanmıştır ancak emtrisitabin için yetişkinlerdeki randomize, kontrollü klinik çalışmalarda veya pediyatrik HIV klinik çalışmalarında veya tenofovir disoproksile ilişkin randomize kontrollü klinik çalışmalarda veya tenofovir disoproksil 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 tahmin edilmiştir.

Seçilmiş advers olayların açıklamaları

Böbrek yetmezliği: HİVENT böbrek hasarına neden olabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Tenofovir disoproksil kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı HIV-1 ile enfekte 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).

Laktik asidoz: Tenofovir disoproksilin tek başına veya diğer antiviraller ile kombinasyon halinde kullanılması sonucunda, laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir. Dekompoze karaciğer hastalığı olan hastalar veya laktik asidozisi uyardığı bilenen eşlikçi ilaçlar alan hastaların, tenofovir disoproksil tedavisi boyunca ölümcül sonuçları da içeren ciddi laktik asidoz deneyimlediği görülmüştür.

Metabolik parametreler: Ağırlık, kan lipit ve glukoz düzeyleri antiretroviral tedavi sırasında yükselir (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 gibi) bildirilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı 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 uzun süreli maruziyeti olan hastalarda bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Emtrisitabin ile ilgili advers reaksiyonların değerlendirilmesi, 4 ay ile 18 yaş arasındaki pediyatrik popülasyonda yapılan çalışmada (n = 169) daha önce tedavi görmemiş (n = 123) ve tedavi görmüş (n = 46) HIV ile enfekte pediyatrik hastaların emtrisitabinin diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde tedavi deneyime dayanmaktadır. Erişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, anemi (%9,5) ve ciltte renk değişikliği (%31,8), pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda yetişkinlere göre daha sık meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8, Advers reaksiyonların tablolı özeti).

Tenofovir disoproksil ile ilgili advers reaksiyonların değerlendirilmesi, 48 hafta boyunca diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde tenofovir disoproksil (n = 93) veya plasebo/aktif karşılaştırmacı (n = 91) ile tedavi alan HIV-1 ile enfekte 184 pediyatrik hastada yapılan iki randomize çalışmaya (çalışma GS-US 104-0321 and GS-US-104-0352) dayanmaktadır (bkz.

Bölüm 5.1). Tenofovir disoproksil ile tedavi gören pediatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde tenofovir disoproksil klinik çalışmalarında gözlenenlerle tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların tablolı özetı ve bkz. Bölüm 5.1).

Pedıyatrik hastalarda KMY'de azalmalar bildirilmiştir. HIV-1 ile enfekte olmuş ergenlerde (2 ila <18 yaş), tenofovir disoproksil alan gönüllülerde gözlemlenen KMY Z-skorları, plasebo alan gönüllülere gözlenenlerden daha düşüktür. HIV-1 ile enfekte çocuklarda, tenofovir disoproksil'e geçen gönüllülerde gözlemlenen BMD Z skorları, stavudin veya zidovudin içeren rejimlerinde kalan gönüllülerde gözlenenlerden daha düşüktür.

GS-US-104-0352 çalışmasında, medyan yaşı 7 (2 ila 15 yaş arası) olan HIV-1 ile enfekte 89 pediatrik hasta, medyan 331 hafta boyunca tenofovir e maruz bırakıldı. 89 hastanın 8'i (%9,0) renal advers olaylar nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Beş gönüllüde (%5,6) klinik olarak proksimal renal tübülopati ile uyumlu laboratuvar bulguları görülmüştür ve bunlardan 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bırakmıştır. 7 hastada tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri 70 ile 90 mL/dk/1,73 m² arasındadır. Bunların arasından 3 hasta tedavi sırasında tahmini GFR'de klinik olarak anlamlı bir düşüş yaşamış ve bu düşüş tenofovir disoproksil tedavisinin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliğı olan kişiler: Tenofovir disoproksil böbrek toksisitesine neden olabileceğinden, HIVENT alan böbrek yetmezliğı olan tüm yetişkinlerde böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2). HIVENT'in böbrek yetmezliğı olan 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

HIV/HBV veya HCV koenfekte hastalar: GS-01-934 çalışmasında HBV (n=13) veya HCV (n=26) ile birlikte enfekte olan sınırlı sayıda HIV ile enfekte hastada emtrisitabin ve tenofovir disoproksil'in advers reaksiyon profili, koenfeksiyon olmaksızın HIV ile enfekte hastalarda gözlenene benzerdir. Bununla birlikte, bu hasta popülasyonunda beklendiğı gibi, AST ve ALT'deki yükselmeler, genel HIV ile enfekte olmuş popülasyondan daha sık meydana gelmiştir.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri: HBV ile enfekte hastalarda, tedavinin kesilmesinden sonra hepatitin klinik ve laboratuvar kanıtları ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek bozukluğu olan kişiler: Tenofovir disoproksil renal toksisiteye neden olabileceğinden, HIVENT ile tedavi edilen ve böbrek bozukluğu bulunan hastalarda renal fonksiyonun yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

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

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatitte kötüleşmeler: 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, kişi toksisite belirtileri açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

Emtrisitabin dozunun en fazla % 30'u ve tenofovir dozunun yaklaşık % 10'u hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Tenofovir veya emtrisitabinin periton diyaliziyle atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler:

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

ATC kodu: J05AR03.

Etki mekanizması

Emtrisitabin, sitidinin bir nükleozid analogudur. Tenofovir disoproksil *in vivo* olarak adenosin monofosfatın bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan tenofovire dönüştürülür. Hem emtrisitabin hem de tenofovir, insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve HBV virüsüne karşı spesifik aktiviteye sahiptir.

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

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

In vitro antiviral aktivite: *In 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:

Emtrisitabin ile M184V/I mutasyonunun veya tenofovir ile K65R mutasyonunun gelişmesi nedeniyle HIV-1 ile enfekte bazı hastalarda *in vitro* olarak direnç görülmüştür. M184V/I mutasyonuna sahip emtrisitabin-dirençli virüsler lamivudine karşı çapraz dirençlidir ancak

didanozin, stavudin, tenofovir, zalsitabin ve zidovudine duyarlılıklarını kaybetmemişlerdir. K65R mutasyonu abakavir veya didanozin ile de seçilebilir ve bu ajanlara ek olarak lamivudin, emtrisitabin ve tenofovir duyarlılıkta azalmayla sonuçlanabilir. Tenofovir disoprosil, K65R mutasyonuna sahip HIV-1 hastalarında kullanılmamalıdır. Ayrıca, tenofovir tarafından HIV 1 revers transkriptazında bir K70E substitüsyonu seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovir düşük alt düzey duyarlılıkla sonuçlanmıştır. M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili üç veya daha fazla mutasyonu (TAM'ler) bulunan HIV-1'li hastalar, tenofovir disoprosile azalan duyarlılık göstermiştir.

In vivo: 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 itibariyle:

- M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil/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 disoprosil grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher kesin olasılık testi).
- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R veya K70E mutasyonu görülmemiştir.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak K103N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil/efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (%68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'ünde (%72) gelişmiştir.

In vivo-maruziyet öncesi profilaksi: HIV-1 ile enfekte olmamış gönüllülerin katıldığı 2 klinik çalışma iPrEx ve Partners PrEP'den alınan plazma örnekleri, potansiyel olarak tenofovir veya emtrisitabine direnç kazandıran amino asit bileşiklerini (yani K65R, K70E, M184V ve M184I) ifade eden 4 HIV-1 varyantı için analiz edilmiştir. iPrEx klinik çalışmasında, çalışmaya kaydolduktan sonra HIV-1 ile enfekte olan gönüllüler arasında serokonversiyon sırasında K65R, K70E, M184V veya M184I ifade eden HIV-1 varyantları saptanmamıştır. Çalışma kaydı sırasında akut HIV enfeksiyonu olan 10 kişiden 3'ünde, emtrisitabin ve tenofovir disoprosil grubundaki 2 gönüllüden 2'sinde ve plasebo grubundaki 8 gönüllüden 1'inde HIV'de M184I ve M184V mutasyonları tespit edilmiştir.

Partners PrEP klinik çalışması sırasında HIV-1 ile enfekte olan gönüllüler arasında serokonversiyon sırasında K65R, K70E, M184V veya M184I ifade eden HIV-1 varyantları saptanmamıştır. Çalışmaya kayıt sırasında akut HIV enfeksiyonu olan 14 gönüllüden 2'sinde, tenofovir disoprosil 245 mg grubundaki 5 gönüllüden 1'inin HIV'inde K65R mutasyonu tespit edilmiştir ve emtrisitabin ve tenofovir disoprosil grubundaki 3 gönüllüden 1'inin HIV'inde M184V mutasyonu (emtrisitabine dirençle ilişkili) tespit edilmiştir.

Klinik veriler

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 disoprosil ve efavirenz (n=255) rejimi veya günde iki kez uygulanan lamivudin ve zidovudinin sabit bir kombinasyonu ile günde bir kez efavirenz (n=254) almıştır. Emtrisitabin ve tenofovir disoprosil grubundaki hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin/tenofovir kombinasyonu 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 4'de gösterildiği gibi, efavirenzle sabit lamivudin ve zidovudin kombinasyonuna kıyasla, emtrisitabin, tenofovir disoproksil ve efavirenzin kombinasyon tedavisinin daha üstün antiviral etkililik sağladığını göstermiştir. 144. hafta ikincil sonlanım noktası verileri de Tablo 4'de sunulmaktadır.

Tablo 4: Emtrisitabin, tenofovir disoproksil 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 +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil +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 GA)	%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 GA)	%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 ve efavirenz alan hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin/tenofovir kombinasyonu 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

Bir randomize klinik çalışmada (M02-418), daha önce antiretroviral tedavi almamış 190 yetişkin günde bir veya iki kez lopinavir/ritonavir ile kombinasyon halinde verilen günde bir kez emtrisitabin ve tenofovir disoproksil 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 veya emtrisitabin ile kombine antiretroviral tedavisinin, HIV enfeksiyonunu kontrol ettiğini ve HBV DNA'da (sırasıyla 3 log₁₀ azalma ya da 4'den 5'e log₁₀ azalma) bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Temas öncesi profilaksi: iPrEx çalışması (CO-US-104-0288), erkeklerle cinsel ilişkiye giren ve HIV enfeksiyonu için yüksek risk altında olduğu düşünülen HIV ile enfekte olmayan 2,499 erkekte (veya transseksüel kadınlarda) emtrisitabin ve tenofovir disoproksil veya plasebo değerlendirilmiştir. Gönüllüler 4,237 kişi-yılı boyunca takip edilmiştir. Temel özellikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: CO-US-104-0288 (iPrEx) çalışma popülasyonu

	Plasebo (n=1248)	Emtrisitabin+Tenofovir disoproksil (n=1251)
Yaş (Yıl), Ortalama (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
İrk, Sayı (%)		
Siyahi/Afro-Amerikalı	97 (8)	117 (9)
Beyaz	208 (17)	223 (18)
Karışık/Diğer	878 (70)	849 (68)
Asyalı	65 (5)	62 (5)
Hispanik ve Latino Etnik kökenli, Sayı (%)	906 (73)	900 (72)
Taramada Cinsel Risk Faktörleri		
Önceki 12 hafta içindeki partner sayısı, Sayı (SD)	18 (43)	18 (35)
Önceki 12 hafta içindeki KAAİ	753 (60)	732 (59)
Önceki 6 ay içinde HIV + (durumu bilinmeyen) ile KAAİ, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Son 6 ay içinde transaksyonel ilişki, N (%)	510 (41)	517 (41)
Son 6 Ayda Bilinen HIV+ Partneri, N (%)	32 (3)	23 (2)
Frengi Seroreaktivitesi, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serum Herpes Simpleks Virüsü Tip 2 Enfeksiyonu, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
İdrar Lökosit Esteraz Pozitif	22 (2)	23 (2)

KAAİ: Korunmasız alıcı anal ilişki

Genel olarak ve korunmasız alıcı anal ilişki bildiren alt kümede HIV serokonversiyonunun insidansları Tablo 6'da gösterilmektedir. Bir vaka-kontrol çalışmasında plazma veya hücre içi ilaç seviyelerinin saptanmasıyla değerlendirildiği üzere etkililik, uyum ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Tablo 7).

Tablo 6: CO-US-104-0288 (iPrEx) çalışmasındaki etkililik

	Plasebo	Emtrisitabin+Tenofovir disoproksil	P-değeri ^{a, b}
mITT Analizi			
Serokonversiyonlar / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Göreceli Risk Azaltma (%95 CI) ^b	%42 (%18, %60)		
Taramadan Önceki 12 Hafta İçinde KAAİ, mITT Analizi			
Serokonversiyonlar / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Göreceli Risk Azaltma (%95 CI) ^b	%52 (%28, %68)		

^a logrank testi ile P değerleri: KAAİ için P değerleri, etkililiğin alt grup katmanları arasında farklılık gösterdiğine dair sıfır hipotezine atıfta bulunur (KAAİ, KAAİ yok).

^b Olay serokonversiyonuna dayalı olarak modifiye edilmiş tedavi amacına yönelik hesaplanan rölatif risk azalması, yani başlangıçtan sonra meydana gelen ilk tedavi sonrası ziyaret (son çalışma ilacı dağıtımından yaklaşık 1 ay sonra)

Tablo 7: CO-US-104-0288 çalışmasında (iPrEx, eşleştirilmiş vaka kontrol analizi) etkililik ve uyum

Kohort_İlaç tespit edildi	İlaç tespit edilmedi	Göreceli Risk Azaltma (2 taraflı %95 GA) ^a	
HIV-Pozitif Kişiler	4 (%8)	44 (%92)	%94 (%78, %99)
HIV-Negatif ile Eşleşmiş Kontrol Gönüllüleri	63 (%44)	81 (%56)	-

^a Çift kör tedavi periyodundan ve 8 haftalık takip periyodu boyunca olay (başlangıç sonrası) serokonversiyon üzerinden hesaplanan rölatif risk azalması. Yalnızca emtrisitabin ve tenofovir disoproksile randomize edilen gönüllülerden alınan numuneler, saptanabilir plazma veya hücre içi tenofovir disoproksil-DP seviyeleri için değerlendirilmiştir.

Partners PrEP klinik çalışması (CO-US-104-0380), serodiskordant heteroseksüel çiftlerde Kenya veya Uganda'dan HIV ile enfekte olmayan 4.758 gönüllüde emtrisitabin ve tenofovir disoproksile, tenofovir disoproksil 245 mg veya plaseboyu değerlendirdi. Denekler 7.830 kişi-yılı boyunca takip edilmiştir. Temel özellikler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: CO-US-104-0380 çalışmasından elde edilen çalışma popülasyonu (Partners PrEP)

	Plasebo (n=1584)	Tenofovir disoproksil 245 mg (n=1584)	Emtrisitabin+Tenofovir disoproksil
Yaş (Yıl), Medyan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
İrk, Sayı (%)			
Erkek	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kadın	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Anahtar Çift Özellikleri, N (%) veya Medyan (Q1, Q3)			
Evli çalışma partneri	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Çalışma arkadaşıyla birlikte geçen yıllar	7,1 (3, 14)	7 (3, 13,5)	7,1 (3, 14)
Uyumsuz durumun farkında olan yıllar	0,4 (0,1 , 2)	0,5 (0,1 , 2)	0,4 (0,1 , 2)

HIV serokonversiyonunun insidansı Tablo 9'da gösterilmiştir. Erkeklerde HIV-1 serokonversiyon oranı emtrisitabin ve tenofovir disoproksil maruziyetinin 0,24/100kişi-yılı ve kadınlarda HIV-1 serokonversiyonunun oranı emtrisitabin ve tenofovir disoproksil maruziyetinin 0,95/100 kişi-yılı idi. Etkililik, plazma veya hücre içi ilaç düzeylerinin saptanmasıyla değerlendirildiği üzere, bağlılıkla güçlü bir şekilde ilişkili ve aktif uyum danışmanlığı alan ve Tablo 10'da gösterildiği gibi alt çalışma katılımcıları arasında daha yüksektir.

Tablo 9: CO-US-104-0380 çalışmasındaki etkililik (Partners PrEP)

	Plasebo	Tenofovir disoproksil 245 mg	Emtrisitabin+Tenofovir disoproksil
Serokonversiyon/N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
100 kişi-yılı başına insidans (%95 GA)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Göreceli Risk Azaltma (%95 GA)	-	%67 (%44, %81)	%75 (%55, %87)

^a Olaya (başlangıç sonrası) serokonversiyona dayalı olarak modifiye edilmiş tedavi amacına yönelik kohortu için hesaplanan rölatif risk azalması. Plaseboya karşı aktif çalışma grupları için karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tablo 10: CO-US-104-0380 çalışmasında (Partners PrEP) etkililik ve uyum

	Tenofovir Tespit Edilen Sayı/Toplam Örnek (%)	HIV-1 Koruması için Risk Tahmini: Tenofovir tespiti var ya da yok karşılaştırması
--	--	--

	Vaka	Kohort	Göreceli Risk Azaltma (%95 CI)	p-değeri
İlaç Kantifikasyon Çalışması				
FTC/tenofovir disoproksil Grubu ^a	3/12 (%25)	375/465 (%81)	%90 (%56, %98)	0,002
Tenofovir disoproksil Grup ^a	6/17 (%35)	363/437 (%83)	%86 (%67, %95)	<0,001
Uyum Alt Çalışması	Uyum Alt Çalışması Katılımcıları^b			
	Plasebo	Tenofovir disoproksil+ emtrisitabin ve tenofovir disoproksil	Göreceli Risk Azaltma (%95 CI)	p-değeri
Serokonversiyon/N ^b	14/404 (% 3,5)	0/745 (%0)	%100 (%87, %100)	<0,001

^a'Vaka' = HIV serokonvertörü; 'Kohort' = 245 mg tenofovir disoproksil ve emtrisitabin+tenofovir disoproksil gruplarının her birinden rastgele seçilmiş 100 gönüllü. Tespit edilebilir plazma tenofovir seviyeleri için sadece 245 mg tenofovir disoproksil veya emtrisitabin+tenofovir disoproksile randomize edilen gönüllülerden Vaka veya Kohort örnekleri değerlendirilmiştir.

^bAlt çalışma katılımcıları aktif bağlılık izlemine alındı, örn. habersiz ev ziyaretleri, tablet sayıları ve çalışma ilacına uyumu artırmak için danışmanlık.

Pediyatrik popülasyon

Tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi HIV-1 enfeksiyonu olan pediyatrik popülasyonda tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun ile yürütülen hiçbir klinik çalışma yoktur. Tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun klinik etkililiği ve güvenliliği, tek ajan olarak verildiğinde emtrisitabin ve tenofovir disoproksil ile yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir.

Emtrisitabin ile yapılan çalışmalar

4 aydan büyük bebeklerde ve çocuklarda, emtrisitabin alan hastaların çoğu 48 hafta boyunca plazma HIV-1 RNA'sının tam baskılanmasını sağlamış veya sürdürmüştür (%89'u $\leq$ 400 kopya/ml'ye ve %77'si $\leq$ 50 kopya/ml'ye ulaşmıştır).

Tenofovir disoproksil ile yapılan çalışmalar

GS-US-104-0321 çalışmasında, 12 ila <18 yaşları arasındaki 87 HIV-1 ile enfekte tedavi deneyimli hasta, optimize arka plan rejimi (OAR) ile kombinasyon halinde tenofovir disoproksil (n = 45) veya plasebo (n = 42) ile 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Çalışmanın sınırlamaları nedeniyle, 24. haftadaki plazma HIV-1 RNA seviyelerine dayalı olarak tenofovir

disoproksilin plaseboya göre bir yararı gösterilmemiştir. Bununla birlikte, yetişkin verilerinin ekstrapolasyonuna ve karşılaştırmalı farmakokinetik verilere dayalı olarak adolesan popülasyonu için bir yarar beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Tenofovir disoproksil veya plasebo ile tedavi gören hastalarda, ortalama lomber omurga KMY Z-skoru -1,004 ve -0,809 ve ortalama toplam vücut KMY Z-skoru başlangıçta -0,866 ve -0,584 idi. 48. haftada (çift kör fazın sonu) ortalama değişiklikler, tenofovir disoproksil ve plasebo grupları için lomber omurga KMY Z-skorunda sırasıyla -0,215 ve -0,165 ve toplam vücut KMY Z-skorunda -0,254 ve -0,179 idi. Plasebo grubuna kıyasla tenofovir disoproksil grubunda ortalama KMY kazancı oranı daha düşüktür. 48. haftada, tenofovir disoproksil grubundaki altı adolesanda ve plasebo grubundaki bir ergende önemli lomber omurga KMY kaybı (>%4 kayıp olarak tanımlanmıştır) olmuştur. Tenofovir disoproksil ile 96 haftalık tedavi gören 28 hasta arasında, KMY Z-skorları lomber omurga için -0,341 ve toplam vücut için -0,458 azalmıştır. GS-US-104-0352 çalışmasında, stavudin veya zidovudin içeren rejimlerle stabil, virolojik baskılanmış 2 ila < 12 yaş arası, tedavi deneyimi olan 97 hasta, 48 hafta boyunca stavudin veya zidovudin yerine tenofovir disoproksil olarak veya orijinal rejimlerine devam etmek üzere randomize edilmiştir. 48. haftada, tenofovir disoproksil tedavi grubundaki hastaların %83'ünde ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundaki hastaların %92'sinde HIV-1 RNA konsantrasyonları < 400 kopya/mL'ye sahipti. 48. haftada < 400 kopya/mL'yi koruyan hastaların oranındaki fark, esas olarak tenofovir disoproksil fumarat tedavisi grubunda daha yüksek sayıda hastaların tedaviyi bırakmasından etkilenmiştir. Eksik veriler hariç tutulduğunda, 48. haftada tenofovir disoproksil tedavi grubundaki hastaların %91'inde ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundaki hastaların %94'ünde HIV-1 RNA konsantrasyonları < 400 kopya/ml olmuştur.

Pediyatrik hastalarda KMY'de azalmalar bildirilmiştir. Tenofovir disoproksil veya stavudin veya zidovudin ile tedavi gören hastalarda başlangıçta, ortalama lomber omur KMY Z-skoru -1,034 ve -0,498 ve ortalama toplam vücut KMY Z-skoru -0,471 ve -0,386 idi. 48. haftadaki ortalama değişiklikler (randomize fazın sonu), tenofovir disoproksil ve stavudin veya zidovudin grupları için sırasıyla lomber omurga KMY Z skorunda 0,032 ve 0,087 ve toplam vücut KMY Z skorunda -0,184 ve -0,027 idi. 48. haftada lomber omurga kemiği kazanımının ortalama oranı tenofovir disoproksil tedavi grubu ile stavudin veya zidovudin tedavi grubu arasında benzerdi. Toplam vücut kemiği kazancı, stavudin veya zidovudin tedavi grubuna kıyasla tenofovir disoproksil tedavi grubunda daha azdır. Tenofovir disoproksil ile tedavi edilen bir gönüllü ve stavudin veya zidovudin ile tedavi edilen hiçbir gönüllü, 48. haftada önemli (>%4) lomber omurga KMY kaybı yaşamadı. 96 hafta boyunca tenofovir disoproksil ile tedavi edilen 64 gönüllüde KMY Z skorları lomber omurga için -0,012 ve toplam vücut için -0,338 azaldı. KMY Z skorları boy ve kiloya göre ayarlanmamıştır.

GS-US-104-0352 çalışmasında, tenofovir disoproksil fumarat alan 89 pediyatrik hastadan 8'i (%9) renal yan etkiler nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. 5 gönüllüde (%5,6) klinik olarak proksimal renal tubulopati ile uyumlu laboratuvar bulguları vardı, bunlardan 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bıraktı (medyan tenofovir disoproksil maruziyeti 331 hafta).

Pediyatrik popülasyonda temas öncesi profilaksi

HİVENT'in günlük doza uyan ergenlerde temas öncesi profilaksi için etkililik ve güvenliliğinin, aynı uyum düzeyindeki yetişkinlerdekine benzer olması beklenmektedir. Adolesanlarda temas öncesi profilaksi için HİVENT'in uzun süreli kullanımının potansiyel renal ve kemik etkileri belirsizdir (bkz. Bölüm 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Absorpsiyon:

Bir 245 mg tenofovir ve emtrisitabin sabit doz kombinasyonunun film kaplı tabletin, bir emtrisitabin 200 mg sert kapsül ve bir tenofovir disoprosil 245 mg film kaplı tablet ile biyoeşdeğerliği sağlıklı gönüllülere tek doz uygulamanın ardından belirlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülere oral tenofovir-emtrisitabin uygulamasının ardından, emtrisitabin ve tenofovir disoprosil hızla emilir ve tenofovir disoprosil, tenofovire dönüştürülür. Serumda maksimum tenofovir ve emtrisitabin konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 0,5 ila 3 saat içinde gözlenir. Emtrisitabin ve tenofovir 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. Tenofovirin absorpsiyonunu optimize etmek için HİVENT'in yemekle birlikte alınması önerilir.

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 veya emtrisitabinin oral uygulamasından sonra, tenofovir ve emtrisitabin vücutta yaygın olarak dağılır. Emtrisitabinin *in vitro* olarak plazma proteinlerine bağlanması %4'ün altındadır ve 0,02 ila 200 µg/mL aralığındaki konsantrasyonda bağımsızdır. 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.

Biyotransformasyon:

Emtrisitabin 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. *In vitro* çalışmalarda, tenofovir disoprosilin ve tenofovirin CYP450 enzimlerinin substratları olmadığı belirlenmiştir. Emtrisitabin ve tenofovir, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir. Ayrıca, emtrisitabin glukuronidasyondan sorumlu enzim olan üridin-5'-difosfoglukuronil transferazı inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

Emtrisitabin primer olarak böbreklerden tüm dozun geri alımı olacak şekilde idrardan (yaklaşık %86) ve gaytayla (yaklaşık %14) atılır. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak bulunur. Emtrisitabinin sistemik klerensi, ortalama 307 mL/dak'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

65 yaşın üstündeki yaşlılarda farmakokinetik emtrisitabin ve tenofovirin çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet:

Emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir.

Etnik yapı:

Emtrisitabinin, klinik olarak önemli ırka bağlı herhangi bir farklılığı belirlenmemiştir. Farklı etnik gruplarda tenofovirin (tenofovir disoproksil olarak alınan) farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda (18 yaş altı) Emtrisitabin ve tenofovir ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Tenofovirin kararlı durum farmakokinetiği vücut ağırlığı ≥ 35 kg olan HIV 1 ile enfekte 8 adolesan hastada (yaşları 12 ila < 18) ve yaşları 2 ila < 12 olan HIV 1 ile enfekte 23 çocukta değerlendirilmiştir. Oral günlük tenofovir disoproksil 245 mg veya maksimum 245 mg doza kadar 6,5 mg/kg vücut ağırlığı tenofovir disoproksil dozları alan bu pediyatrik hastalarda elde edilen tenofovir maruziyeti, günde bir kez tenofovir disoproksil 245 mg dozu alan yetişkinlerde elde edilen maruziyetlere benzerdir. 2 yaşın altındaki çocuklarda tenofovir disoproksil ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Genel olarak, emtrisitabinin bebekler, çocuklar ve adolesanlardaki (4 aylıktan 18 yaşına kadar) farmakokinetiği yetişkinlerde görülenlerle benzerdir.

Emtrisitabin ve tenofovirin (tenofovir disoproksil olarak alınan) farmakokinetiğinin HIV-1 ile enfekte olmuş ve enfekte olmamış adölesanlarda, emtrisitabin ve tenofovire benzer maruziyeti olan HIV-1 ile enfekte adölesanlar ve yetişkinlere ve emtrisitabin ve tenofovire benzer maruziyeti olan HIV-1 ile enfekte ve enfekte olmayan yetişkinlere dayanarak, benzer olması beklenmektedir.

Böbrek yetmezliği:

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

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (%CV) emtrisitabin ilaç maruziyeti 12 (%25) $\mu\text{g}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ 'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 20 (%6) $\mu\text{g}\cdot\text{sa}/\text{mL}$, 25 (%23) $\mu\text{g}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ ve 34 (%6) $\mu\text{g}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ 'ye yükselmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (%CV) tenofovir ilaç maruziyeti 2,185 (%12) $\text{ng}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ 'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3,064 (%30) $\text{ng}\cdot\text{sa}/\text{mL}$, 6,009 (%42) $\text{ng}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ ve 15,985 (%45) $\text{ng}\cdot\text{sa}/\text{mL}$ 'ye yükselmiştir.

Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda HİVENT için artan doz aralığının, normal böbrek fonksiyonu olan HIV-1 ile enfekte hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek pik plazma konsantrasyonlarına ve daha düşük C_{min} seviyelerine yol açması beklenmektedir.

Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, diyaliz arasında ilaç maruziyetleri emtrisitabinin 72 saat sonra 53 (%19) $\mu\text{g}\cdot\text{sa}/\text{mL}'\text{ye}$ ve tenofovirin 48 saat sonrasında 42,857 (%29) $\text{ng}\cdot\text{sa}/\text{mL}'\text{ye}$ yükselmesine neden olmuştur.

HİVENT'in doz aralığının kreatinin klerensi 30 ila 49 mL/dak arasında olan hastalarda değiştirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). HİVENT, $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/dak}$ 'dan az olan hastalar veya hemodiyaliz alan hastalara uygun değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu olan HIV ile enfekte hastalarda emtrisitabinle kombinasyon halinde tenofovir disoproksilin güvenliliği, antiviral aktivitesini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için küçük bir klinik çalışma yapılmıştır. Başlangıçtaki kreatinin klerensi 50 ila 60 mL/dak 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.

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.

Tenofovir disoproksil 245 mg tek dozu, Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan karaciğer bozukluğunun değişen derecelerindeki non-HIV enfekte hastalara uygulanmıştır. 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 $\text{EAA}_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 223 (%34,8) ng/mL ve 2,050 (%50,8) $\text{ng}\cdot\text{saat}/\text{mL}'\text{dir}$; bu değerler, orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46) ng/mL ve 2,310 (%43,5) $\text{ng}\cdot\text{saat}/\text{mL}$ ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 305 (%24,8) ng/mL ve 2,740 (%44) $\text{ng}\cdot\text{saat}/\text{mL}'\text{dir}$.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Tenofovir disoproksil: Tenofovir disoproksil üzerine klinik dışı güvenlilik farmakolojisi çalışmaları insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik maruziyet düzeylerine eşit veya daha yüksek ve klinik kullanımla ilgili olabilecek maruziyet düzeylerinde sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yapılan tekrarlı doz çalışmalarında böbrek ve kemik toksisitesi ve serum fosfat konsantrasyonunda bir azalma görülmüştür. Kemik toksisitesi tanısı osteomalazi (maymunlarda) ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma (sıçanlar ve köpekler) ile koyulmuştur. Genç yetişkin sıçanlar ve köpeklerde kemik toksisitesi pediatrik veya yetişkin hastalardaki maruziyetin ≥ 5 katı maruziyetlerde meydana gelmiştir; kemik

toksisitesi juvenil enfekte maymunlarda subkütan dozlamanın ardından çok yüksek maruziyetlerde (hastalardaki maruziyetin ≥ 40 katı) meydana gelmiştir. Sıçan ve maymun çalışmalarındaki bulgular, KMY'de potansiyel sekonder azalma ile birlikte fosfatın bağırsak absorpsiyonunda maddeyle ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir.

Genotoksisite çalışmaları *in vitro* fare lenfoma miktar tayininde pozitif sonuçlar, Ames testinde kullanılan suşlardan birinde belirsiz sonuçlar ve primer sıçan hepatositlerinde UDS testinde zayıf pozitif sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak, *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus miktar tayininde negatif bulunmuştur.

Sıçanlar ve farelerde oral karsinogenesisite çalışmalarında sadece farelerde uygulanan aşırı yüksek dozda düşük insidansla duodenum tümörleri bulunmuştur. Bu tümörlerin insanlarla ilgili olması olası değildir.

Sıçanlar ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, perinatal-postnatal toksisite çalışmalarında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

Emtrisitabin ile tenofovir disoproksilin kombinasyonu: Bu iki bileşenin kombinasyonu ile yapılan bir aylık genotoksikite ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, bileşenlerle ayrı ayrı yapılan çalışmalara kıyasla toksikolojik etkilerde kötüleşme bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize mısır nişastası

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Opadry II Mavi 32K205003

Opadry II Mavi 32K205003 içeriği:

Hipromelloz

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Titanyum dioksit

Triasetin

FD&C mavi no.2 alüminyum lak (indigo karmin)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği 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 ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoglu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel : (0216) 564 80 00

Faks : (0216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2014/765

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2020

KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ