

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERNOİ 200 mg / 245 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 200 mg emtrisitabin ve 245 mg tenofovir disoproksil (300 mg tenofovir disoproksil fumarata eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı laktoz) 125 mg

Diğer yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, oblong, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapotik endikasyonlar

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

Antiretroviral tedavide emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat 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.

Yetişkinler:

Günde 1 kere, 1 tablet.

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

Uygulama şekli:

Oral yolla alınır. PERNOİ'nin yiyeceklerle birlikte alınması tercih edilmelidir. PERNOİ tablet yaklaşık 100 mL su, portakal suyu veya üzüm suyunda eritilip hemen alınabilir.

Eğer PERNOİ dozu atlanmışsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saatin içindeyse, PERNOİ'yi en kısa sürede yemekle birlikte almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. Hastanın PERNOİ dozunu unutmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaşırsa, hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta PERNOİ'yi aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa, başka bir tablet alınmalıdır. Hasta PERNOİ'yi 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 ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda emtrisitabin ve tenofovire maruziyet artar (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2). PERNOİ yalnızca kreatinin klerensi <80 mL/dk olan kişilerde tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Bakınız Tablo 1.

Tablo 1: Renal fonksiyon bozukluğu olan kişiler için dozlam önerileri

	HIV-1 enfeksiyonu tedavisi
Hafif renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 50-80 mL /dk):	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, günde bir kez PERNOİ uygulanmasının uygun olduğunu destekler (bkz. Bölüm 4.4).
Orta derecede renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 30-49 mL /dk):	Her 48 saatte bir PERNOİ alımı önerilir, bu öneri değişen derecelerde renal fonksiyon bozukluğu bulunan HIV ile enfekte olmamış hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil için tek doz farmakokinetik verilerin modellenmesine 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 PERNOİ önerilmez.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz, bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. (bkz. bölüm 5.2).

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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

HIV transmisyonu

Antiretroviral tedaviyle etkili viral süpresyonun HIV'in cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmakla birlikte, kalan risk yine de dışlanamaz. Transmisyonu önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmalıdır.

HIV-1 mutasyonu olan hastalar

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

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.

Hepatit B veya C için eşzamanlı 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 PERNOİ'nin güvenliliği ve etkililiği spesifik olarak belirlenmemiştir.

HBV ile enfekte hastalarda emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonu tedavisinin kesilmesi, hepatit semptomlarının ciddi akut kötüleşmesiyle ilişkilendirilebilir. HBV ile enfekte olmuş hastalar, PERNOİ ile tedavinin durdurulmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi açısından yakından izlenmelidir. Uygunsa, hepatit B tedavisine yeniden başlanması gerekli görülebilir. İlerlemiş karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda, tedavi sonrası hepatitin kötüleşmesiyle hepatik dekompanseasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez.

Karaciğer hastalığı

Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği 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 yetmezliği olan hastalarda PERNOİ için doz ayarlamasına gerek duyulması pek olası değildir (bkz. bölüm 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 kötüleşmesi 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 tübülopati (Fanconi sendromu dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal izleme

HIV-1 enfeksiyonu için PERNOİ 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

PERNOİ 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 tübülopati). Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın veya serum fosfat düzeyi 1,0 mg/dl'nin (0,32 mmol/L) altına düşen hastalarda PERNOİ tedavisine ara verilmesi de düşünülmelidir. Böbrek işlevlerinde progresif azalma olması ve başka bir neden bulunamaması durumunda da PERNOİ tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 mL/dk) hastalarda, PERNOİ'nin 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, PERNOİ'nin 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 PERNOİ alan hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir. Kombinasyon tabletiyle gereken doz azaltımı yapılamadığından, PERNOİ'nin şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL /dk) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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 tübülopatiyile 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. Omurganın kemik mineral KMY'de azalmalar ve başlangıca göre kemik biyomarkerlerindeki değişimler, 144. haftada tenofovir disoproksil tedavi grubunda anlamlı oranda daha büyüktür. Kalçanın KMY'deki azalmalar, 96. haftaya kadar bu grupta

anlamli oranda daha buyuktur. Bununla birlikte, bu calismada 144. haftadan sonra klinik olarak ilgili kemik anormallikleri acısından kırık riski veya kaniti artmamıştır.

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

Laktik Asidoz/Steatozla birlikte Şiddetli Hepatomegali

PERNOİ'nin 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 hepatotoksiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında da oluşan hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşöndüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren tüm hastalarda veya enfekte olmamış kişilerde PERNOİ 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 değışiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağılı 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 belirgindir. İn 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 olduğı şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleo(t)id analoglarına in utero olarak maruz kalan ve özellikle nörolojik bulgular gibi etiyolojisi 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 retinit, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değeriendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca, immün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) meydana geldiğı bildirilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca

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

Fırsatçı enfeksiyonlar

PERNOİ 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 PERNOİ kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). PERNOİ 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) başladıktan 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.

PERNOİ, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid, emtrisitabin veya lamivudin gibi diğer sitidin analogları içeren başka tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). PERNOİ 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, PERNOİ, üçüncü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa aynı sorunlar görülebilir.

Yaşlılar

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

Yardımcı maddeler

PERNOİ, laktoz monohidrat içerir. Sonuç olarak, 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 sadece yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

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

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

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

Eş zamanlı kullanım önerilmeyen ilaçlar

PERNOİ, 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.

PERNOİ, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Didanozin: PERNOİ'nin didanozin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkn bölüm 4.4 ve tablo 2).

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

Yakın zamanda veya eş zamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda PERNOİ kullanımından kaçınılmalıdır, Aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökün-2 örnek olarak verilebilir, ancak örnekler bunlarla sınırlı değildir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer etkileşimler

PERNOİ 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: PERNOİ'nin tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri AUC, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	PERNOİ ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil fumarat 300 mg)
ANTİ-ENFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
Proteaz inhibitörleri		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: EAA: ↓ %25 (↓ 42 ila ↓ 3) C _{maks} : ↓ %28 (↓ 50 ila ↑ 5) C _{min} : ↓ %26 (↓ 46 ila ↑ 10) Tenofovir: EAA: ↑ %37 C _{maks} : ↑ %34 C _{min} : ↑ %29	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (300mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir: EAA: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir:	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek

	EAA: ↑ %22 C _{min} : ↑ %37	fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d/300 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.	
NRTI 'ler		
Didanozin/Tenofovir disoproksil fumarat	Tenofovir disoproksil fumarat ile didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olur.	PERNOİ ile didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz, bölüm 4.4). 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.
Didanozin/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lamivudin/Tenofovir disoproksil	Lamivudin: EAA: ↓ % 3 (↓ % 8 ila ↑ 15) C _{maks} : ↓ % 24 (↓	Lamivudin ve PERNOİ birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

	44 ila ↓ 12) Cmin: NC Tenofovir: EAA: ↓ % 4 (↓ 15 ila ↑ 8) Cmaks: ↑ % 102 (↓ 96 ila ↑ 108) Cmin: NC	
Efavirenz/Tenofovir disoproksil	Efavirenz: EAA: ↓ % 4 (↓ 7 ila ↓ 1) Cmaks: ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 2) Cmin: NC Tenofovir: EAA: ↓ % 1 (↓ 8 ila ↑ 6) Cmaks: ↑ % 7 (↓ 6 ila ↑ 22) Cmin: NC	Efavirenz için doz ayarlaması gerekmemektedir.
ANTI-ENFEKTİFLER		
Hepatit B virüs (HBV) antiviral ajanlar		
Adefovir dipivoksil /Tenofovir disoproksil	Adefovir dipivoksil: EAA: ↓ % 11 (↓ 14 ila ↓ 7) Cmaks: ↓ % 7 (↓ 13 ila ↓ 0) Cmin: NC Tenofovir: EAA: ↓ % 2 (↓ 5 ila ↑ 0) Cmaks: ↓ % 1 (↓ 7 ila ↑ 6) Cmin: NC	Adefovir dipivoksil ve PERNOİ birlikte 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) Cmaks: ↑ % 68 (↑ 54 ila ↑ 84) Cmin: ↑ % 118 (↑ 91 ila ↑ 150) Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS 3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔	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

	Cmin: ↑ % 42 (↑ 34 ila ↑ 49) Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 63 (↑ 45 ila ↑ 84) Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 45 (↑ 27 ila ↑ 64) Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 47 (↑ 37 ila ↑ 58) Cmin: ↑ % 47 (↑ 38 ila ↑ 57)	belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).
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: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↓ % 27 (↓ 35 ila ↓ 18) Cmaks: ↓ % 37 (↓ 48 ila ↓ 25) GS 3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 48 (↑ 34 ila ↑ 63) Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 50 (↑ 42 ila ↑ 59)	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: ↑ % 64 (↑ 54 ila ↑ 74) Cmin: ↑ % 59	
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) Cmin: ↑ % 163 (↑ 137 ila ↑ 197)	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/Tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS 3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirine: EAA: ↔ Cmaks: ↔	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

	Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↑ 31 ila ↑ 50) Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 91 (↑ 74 ila ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-3310072 EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 65 (↑ 59 ila ↑ 71) Cmaks: ↑ % 61 (↑ 51 ila ↑ 72) Cmin: ↑ % 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).
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: ↔ Cmaks: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 42 (↑ 37 ila ↑ 49) Velpatasvir: EAA: ↑ % 142 (↑ 37 ila ↑ 49) Cmaks: ↑ % 55 (↑ 41 ila ↑ 71) Cmin: ↑ % 301 (↑ 41 ila ↑ 71) Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔	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 sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak

	Cmin: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44) Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 29 Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 55 (↑ 15 ila ↑ 44) Cmin: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44)	izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).
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) Cmaks: ↓ % 38 (↓ 46 ila ↓ 29) GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 24 (↓ 35 ila ↓ 11) Cmin: ↔ Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 (↑ 33 ila ↑ 44) Cmaks: ↑ % 55 (↑ 45 ila ↑ 66) Cmin: ↑ % 52 (↑ 45 ila ↑ 59)	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 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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) +	Sofosbuvir: EAA: ↓ % 29 (↓ 36	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve

Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	ila ↓ 22) Cmaks: ↓ % 41 (↓ 51 ila ↓ 29) GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 30 (↓ 41 ila ↓ 17) Cmin: ↑ % 63 (↑ 43 ila ↑ 85) Lopinavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 42 (↑ 27 ila ↑ 57) Cmin: ↔	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. 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).
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: ↔ Cmaks: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↓ % 21 (↓ 58 ila ↑ 48) Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir:	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).

	EAA: ↑ % 40 (↓ 58 ila ↑ 48) Cmaks: ↑ % 46 (↓ 58 ila ↑ 48) Cmin: ↑ % 70 (↑ 61 ila ↑ 79)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 38 (↑ 14 ila ↑ 67) GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↓ % 53 (↓ 61 ila ↓ 43) Cmaks: ↓ % 47 (↓ 57 ila ↓ 36) Cmin: ↓ % 57 (↓ 64 ila ↓ 48) Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 81 (↑ 68 ila ↑ 94) Cmaks: ↑ % 77 (↑ 68 ila ↑ 94) Cmin: ↑ % 121 (↑ 100 ila ↑ 143)	Sofosbuvir/velpatasvir ve efavirenzin birlikte uygulanmasının velpatasvirin plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmektedir. Sofosbuvir/velpatasvirin efavirenz ile birlikte uygulanacağı tedaviler önerilmemektedir.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/Tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları dahil tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Renal fonksiyon yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

	Rilpivirine: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↑ 34 ila ↑ 46) Cmaks: ↑ % 44 (↑ 33 ila ↑ 55) Cmin: ↑ % 84 (↑ 76 ila ↑ 92)	
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: ↔ Cmaks: ↓ % 30 Cmin: N/A GS-3310072: EAA: ↔ Cmaks:↔ Cmin: N/A Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Voksilaprevir: EAA: ↑ % 143 Cmaks:↑ % 72 Cmin: ↑ % 300 Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↓ % 34 Ritonavir: EAA: ↑ % 45 Cmaks: ↑ % 60 Cmin: ↔ Emtricitabine: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 Cmaks: ↑ % 48 Cmin: ↑ % 47	Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevi r 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/voksilaprevi r ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesiuyarısıyla birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin /Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 19 (↓ 40 ila ↑ 10) GS 3310072: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 23 (↓ 30 ila ↑ 16)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.

	Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 25 (↑ 8 ila ↑ 45) Cmin: ↔	
Ribavirin/Tenofovir disoproksil	Ribavirin: EAA: ↑ % 26 (↑ 20 to ↑ 32) Cmaks: ↓ % 5 (↓ 11 to ↑ 1) Cmin: NC	Ribavirin için doz ayarlaması gerekmemektedir.
Herpes virüsü antiviral ajanlar		
Famsiklovir/Emtrisitabin	Famsiklovir: EAA: ↓ % 9 (↓ 16 to ↓ 1) Cmaks: ↓ % 7 (↓ 22 to ↑ 11) Cmin: NC Emtrisitabin: EAA: ↓ % 7 (↓ 13 to ↓ 1) Cmax: ↓ % 11 (↓ 20 to ↑ 1) Cmin: NC	Famsiklovir için doz ayarlaması gerekmemektedir.
Antimikobakteriyaller		
Rifampisin/Tenofovir disoproksil	Tenofovir: EAA: ↓ % 12 (↓ 16 ila ↓ 8) Cmaks: ↓ % 16 (↓ 22 ila ↓ 10) Cmin: ↓ % 15 (↓ 12 ila ↓ 9)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat/Etinil östradiol/Tenofovir disoproksil	Norgestimat: EAA: ↓ % 4 (↓ 32 ila ↑ 34) Cmaks: ↓ % 5 (↓ 27 ila ↑ 24) Cmin: NC Ethinyl estradiol: EAA: ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 0) Cmaks: ↓ % 6 (↓ 13	Norgestimat/Etinil östradiol için doz ayarlaması gerekmemektedir.

	ila ↑ 0) Cmin: ↓ % 2 (↓ 9 ila ↑ 6)	
İMMÜNOSÜPRESANLAR		
Takrolimus/Tenofovir disoproksil /Emtrisitabin	Takrolimus: EAA: ↑ % 4 (↓ 3 ila ↑ 11) Cmaks: ↑ % 3 (↓ 3 ila ↑ 9) Cmin: NC Emtrisitabin: EAA: ↓ % 5 (↓ 9 ila ↓ 1) Cmaks: ↓ % 11 (↓ 17 to ↓ 5) Cmin: NC Tenofovir: EAA: ↑ % 6 (↓ 1 ila ↑ 13) Cmaks: ↑ % 13 (↑ 1 ila ↑ 27) Cmin: NC	Takrolimus için doz ayarlaması gerekmemektedir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon/Tenofovir disoproksil	Metadon: EAA: ↑ % 5 (↓ 2 ila ↑ 13) Cmaks: ↑ % 5 (↓ 3 ila ↑ 14) Cmin: NC	Metadon için doz ayarlaması 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)

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

Gebelik dönemi

Emtrisitabin ile tenofovir disoproksil fumarat üzerine hayvan çalışmaları üreme toksisitesine işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Çok sayıda (1000'den fazla gebelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, PERNOİ'nin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonunun etkisine ilişkin veriler bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları emtrisitabin veya tenofovir disoproksil fumaratın 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 fumarat ve emtrisitabin tedavisi sırasında baş dönmesi gözlemlendiğinin bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

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

Tablolanmış güvenlik profili özeti

HIV-1 ile enfekte hastalarda klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, PERNOİ'nin 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Tablo 3: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanarak PERNOİ'nin ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir fumarat	disporoksil
<i>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:</i>			
Yaygın:	nötropeni		
Yaygın olmayan:	anemi ²		
<i>Bağıışıklık 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:	sersemlik hali	baş ağrısı
<i>Gastrointestinal hastalıklar:</i>		
Çok yaygın:	ishal, bulantı	ishal, 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:	Anjioödem ³	
Seyrek:		anjioödem
<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 bölgesine ilişkin hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		asteni
Yaygın:	ağrı, asteni	

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

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

³ Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetim sürecinde tanımlanmıştır ancak emtrisitabin için yetişkinlerdeki randomize, kontrollü klinik çalışmalarda veya pediatrik HIV klinik çalışmalarında veya tenofovir disoproksil fumarata ilişkin randomize kontrollü klinik çalışmalarda veya tenofovir disoproksil fumarat 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 disoproksil fumarata maruz kalan toplam hasta sayısına (n=7319) dayalı bir istatistiksel hesaplamadan tahmin edilmiştir.

Seçilmiş advers olayların açıklamaları

Böbrek yetmezliği: PERNOİ böbrek hasarına neden olabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4). Tenofovir disoproksil fumarat kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı HIV-1 ile enfekte hastalarda kreatin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproksil fumarat kesilmesine rağmen tam olarak düzelmemiştir. Böbrek yetmezliği riski altındaki hastalarda (başlangıç renal risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalar veya eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalar gibi) tenofovir disoproksil fumarat kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmemesi 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 ve otoimmün hepatit 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'a uzun süreli maruziyeti olan hastalarda bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

PERNOİ'nin bu popülasyonda kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar: Tenofovir disoproksil fumarat renal toksisiteye neden olabileceğinden, PERNOİ 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 çalışmasındaki HBV (n=13) veya HCV ile (n=26) ko-enfekte sınırlı sayıda hastada emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın advers reaksiyon profili, ko-enfeksiyon olmaksızın HIV ile enfekte hastalarda gözlenen profile benzerdir. Ancak, bu hasta popülasyonunda beklenildiği gibi, AST ve ALT'de yükselmeler genel HIV 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, hasta toksisite belirtileri açısından izlenmeli (bkz. bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

Tenofovir dozunun yaklaşık %10'u ve emtrisitabin dozunun en fazla %30'u hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Tenofovir veya emtrisitabinin peritoneal diyalizle 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 fumarat *in vivo* olarak adenosin monofosfatın bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan tenofovire dönüştürülür. Tenofovir ve emtrisitabin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve HBV virüsüne karşı spesifik aktiviteye sahiptir.

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

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

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

Direnç

Tenofovir ile K65R mutasyonunun veya emtrisitabin ile M184V/I mutasyonunun gelişmesi nedeniyle 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 ve zidovudine duyarlılıklarını kaybetmemişlerdir. K65R mutasyonu abakavir veya didanozin ile de seçilebilir ve bu ajanlara ek olarak lamivudin, emtrisitabin ve tenofovire duyarlılıkta azalmayla sonuçlanabilir. Tenofovir disoprosil fumarat, K65R mutasyonuna sahip HIV-1 hastalarında kullanılmamalıdır. Ayrıca, tenofovir tarafından HIV 1 revers transkriptazında bir K70E substitüsyonu seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovire düşük alt düzey duyarlılıkla sonuçlanır.

M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili üç veya daha fazla mutasyonları (TAM'ler) bulunan HIV-1 ekspresyonu, tenofovir disoprosil fumarata 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 itibarıyla:

- M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan analiz edilen izolatların 2/19'sinde (%10.5) ve lamivudin/zidovudin/efavirenz grubundan analiz edilen izolatların 10/29'unda (%34.5) gelişmiştir (p değeri <0.05, tüm hastalar arasında emtrisitabin+tenofovir disoprosil fumarat grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher kesin olasılık testi).
- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R veya K70E mutasyonu yoktur.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak KI03N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (%68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'ünde (%72) gelişmiştir.

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 fumarat 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 fumarat grubundaki hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin / tenofovir disoprosil kombinasyonu ve efavirenz verilmiştir. Başlangıçta, randomize gruplar benzer ortalama 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 başlangıça göre değişimi içermiştir.

48. hafta birincil sonlanım noktası verileri, Tablo 4'de gösterildiği gibi, efavirenzle sabit lamivudin ve zidovudin (COMBIVIR) kombinasyonuna kıyasla, emtrisitabin, tenofovir disoprosil fumarat ve efavirenzin kombinasyon tedavisinin daha üstün antiviral etkililik sağladığını göstermiştir. 144. hafta ikincil sonlanım noktası verilen de Tablo 4'de sunulmaktadır.

Tablo 4: Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenzin HIV-1 enfeksiyonlu, daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalara uygulandığı GS-01-934 çalışmasından alınan 48 ve 144 haftalık etkililik verileri

	GS-01-934 48 hafta boyunca tedavi		GS-01-934 144 hafta boyunca tedavi	
	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efaviren z	Lamivudin+ zidovudin+efaviren z	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efavirenz *	Lamivudin+ zidovudin+efaviren z
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 sayımınd a başlangıç a göre ortalama değişim	+190	+158	+312	+271
p değeri	0.002 ^a		0.089 ^a	
Fark (%95 CI)	32 (9 ila 55)		41 (4 ila 79)	

* Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenz alan hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonu artı 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 yüz doksan yetişkin günde bir veya iki kez lopinavir/ritonavir ile kombinasyon halinde verilen günde bir kez tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin ile tedavi edilmiştir. 48. haftada,

hastaların %70'i ve %64'ü, sırasıyla günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle 50 kopya/mL'den az HIV-1 RNA göstermiştir, CD4 hücre sayımında başlangıça göre ortalama değişiklikler, günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle sırasıyla +185 hücre/mm³ ve +196 hücre/mm³ olmuştur.

HIV ve HBV ile ko-enfekte olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, tenofovir disoproksil fumarat veya emtrisitabin ile kombine antiretroviral tedavisinin, HIV 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).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bir emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonu film kaplı tabletin, bir emtrisitabin 200 mg sert kapsül ve bir tenofovir disoproksil fumarat 245 mg film kaplı tablet ile biyoeşdeğerliği aç sağlıklı gönüllülere tek doz uygulamanın ardından belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere oral PERNOİ uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin hızla emilir ve tenofovir disoproksil fumarat, tenofovire dönüştürülür. Serumda maksimum tenofovir ve emtrisitabin konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 0.5 ila 3 saat içinde gözlenir. PERNOİ 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 PERNOİ'nin 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 disoproksil fumarat 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 mikrogram/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-glukuronoit oluşturmak üzere glukuronik asitle konjugasyonunu (dozun yaklaşık %4'ü) içerir. *In vitro* çalışmalarda, tenofovir disoproksil fumaratın 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 /dk'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir.

Tenofovir primer olarak böbreklerden filtrasyon ve aktif tübüler taşınma sistemi ile atılır; intravenöz uygulama sonrasında idrarda atılan dozun yaklaşık %70-80'i değişmemiş haldedir.

Tenofovirin görünen klerensi ortalama yaklaşık 307 mL /dk'dır. Renal klerensin ise yaklaşık 210 mL /dk 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

Yaşlılarda (65 yaşın üstündeki) emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Çinsiyet:

Tenofovir ve emtrisitabin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir.

Etnik yapı:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda (18 yaş altı) emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonu 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 adolesanlarda, emtrisitabin ve tenofovire benzer maruziyeti olan HIV-1 ile enfekte adolesanlar ve yetişkinlere ve emtrisitabin ve tenofovire benzer maruziyeti olan HIV-1 ile enfekte ve enfekte olmayan yetişkinlere dayanarak, benzer olması beklenmektedir.

Böbrek yetmezliği:

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

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (%CV) emtrisitabin ilaç maruziyeti 12 (%25) mikrogram•sa/ mL'den ve hafif orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 20 (%6) mikrogram•sa/mL, 25 (%23) mikrogram•sa/ mL ve 34 (%6) mikrogram•sa/ mL'ye yükselmiştir.

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

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonu için artan doz aralığının, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek pik plazma konsantrasyonlarına ve daha düşük C_{min} seviyelerine yol açması beklenmektedir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir. Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, diyaliz arasında ilaç maruziyetleri emtrisitabinin 72 saat sonra 53 (%19) mikrogram.sa/mL'ye ve tenofovirin 48 saat sonrasında 42,857 (%29) ng.sa/ mL'ye yükselmesine neden olmuştur.

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

Emtrisitabin ve tenofovirin (tenofovir disoproksil olarak alınan) farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda çalışılmamıştır. Doz ayarlaması için veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Emtrisitabin / tenofovir disoproksil kombinasyonunun farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

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 fumarat 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 $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 223 (%34.8) ng/mL ve 2,050 (%50.8) ng.sa/ mL'dir; bu değerler, orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46.0) ng/mL ve 2,310 (%43.5) ng.sa/ mL ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 305 (%24.8) ng/mL ve 2,740 (%44.0) ng.sa/ mL'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 fumarat: Tenofovir disoproksil fumarat üzerine klinik dışı güvenlik 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 (BMD) 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 dozlamadan sonra çok yüksek maruziyetlerde (hastalardaki maruziyetin ≥ 40 katı) meydana gelmiştir. Sıçan ve maymun çalışmalarındaki bulgular, BMD’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 karsinogenesis çalışmaları 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 fumarat yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH101
Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı laktoz)
Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 4000
FD&C Blue No.2

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak için orijinal ambalaj içinde saklanmalıdır. Şişe sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LDPE tamper evident emniyet çemberli polipropilen kapaklı, alüminyum folyo ile ağzı kapatılmış HDPE şişede 3 gr silikajel kapsül içeren 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Balabandere Cd. İlaç Sanayi Sk. N.14, 34460 İstinye - Sarıyer/İstanbul

Tel No : 0 212 362 18 00

Faks No : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2019/693

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 18.12.2019

Ruhsat Yenileme Tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ