

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİDATRİA 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 fumarat veya 136 mg tenofovire eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodium 100 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Çentiksiz mavi, oval, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HIV-1 tedavisi

SİDATRİA, HIV-1 ile enfekte olmuş yetişkinlerin tedavisinde diğer anti- retroviral ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır (bkz. Bölüm 5.1).

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

Temas öncesi profilaksi (PrEP):

SİDATRİA yüksek risk altındaki yetişkinlerde ve adolesanlarda cinsel yolla edinilmiş HIV-1 enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla, cinsel ilişkide güvenli korunma yöntemleri ile birlikte temas öncesi profilaksi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SİDATRİA, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinlerde ve en az 35 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri adolesanlarda HIV tedavisi: Günde bir kez bir tablet.

Yetişkinlerde ve en az 35 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri adolesanlarda HIV'in önlenmesi: Günde bir kez bir tablet.

SİDATRİA bileşenlerinden biriyle tedavinin kesilmesinin gerektiği veya doz modifikasyonunun gerektiği durumlarda, emtrisitabin ve tenofovir disoproksilin ayrı preparatları kullanılabilir. Lütfen

bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

SİDATRİA ağız yoluyla alınır ve yiyeceklerle alınması tercih edilir. Yutmada zorluk çeken hastalarda, SİDATRİA tablet yaklaşık 100 mL su, portakal suyu veya üzüm suyunda eritilip hemen alınabilir.

Bir hasta SİDATRİA dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saat içindeyse SİDATRİA'yı en kısa sürede almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. Hastanın SİDATRİA dozunu unutmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaştıysa, hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta SİDATRİA'yı aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa, başka bir tablet alınmalıdır. Hasta SİDATRİA'yı 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 ıtrah yoluyla elimine edilir ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda emtrisitabin ve tenofovire maruziyet artar (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği olan yetişkinler:

SİDATRİA, kreatinin klirensi (CrCl) <80 mL/dk olan hastalarda, yalnızca olası faydaların potansiyel risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1: Böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde doz önerileri

	HIV-1 enfeksiyonu tedavisi	Temas öncesi profilaksi
Hafif böbrek yetmezliği (CrCl 50-80 mL/dk.)	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler günde bir kez dozlamayı desteklemektedir (bkz. Bölüm 4.4).	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, 60-80 mL/dk CrCl düzeyi izlenen HIV-1 enfekte olmayan bireylerde günde bir kez dozlamayı desteklemektedir. CrCl <60 mL/dk olan HIV-1 enfekte olmayan kişilerde kullanımı, bu popülasyonda çalışma olmadığı için önerilmez. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Orta derecede böbrek yetmezliği (CrCl 30-49 mL/dk.)	Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan HIV ile enfekte olmayan hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil için tek doz farmakokinetik verilerin modellenmesine dayalı olarak 48 saatte bir uygulama önerilmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).	Bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dk.) ve hemodiyaliz hastaları	Bu kombinasyon tablet ile uygun doz azaltımı sağlanamadığı için önerilmez.	Bu popülasyonda kullanımı önerilmez.
--	--	--------------------------------------

Böbrek yetmezliği olan çocuklar:

Böbrek yetmezliği olan 18 yaşın altındaki bireylerde kullanılması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HIV bulaşı:

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

HIV-1 mutasyonu barındıran hastalar:

K65R mutasyonunu barındıran HIV-1 bulunan, daha önce anti-retroviral kullanmış hastalarda, SİDATRİA kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Genel HIV-1 enfeksiyonu önleme stratejisi

SİDATRİA, HIV-1 bulaşını önlemede her zaman etkili değildir. SİDATRİA'ya başladıktan sonra korumanın ne zaman başladığı bilinmemektedir.

SİDATRİA, diğer HIV-1 önleme tedbirlerinin (örneğin düzenli ve doğru prezervatif kullanımı, HIV-1 durumunun bilinmesi, diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için düzenli testler) kullanımı dahil olmak üzere genel HIV-1 enfeksiyonu önleme stratejisinin bir parçası olarak yalnızca temas öncesi profilaksi için kullanılmalıdır.

Tespit edilmemiş HIV-1 enfeksiyonu ile direnç riski:

SİDATRİA, yalnızca HIV negatif olduğu doğrulanmış kişilerde HIV-1 kapma riskini azaltmak için kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Temas öncesi profilaksi için SİDATRİA alırken, bireylerin birleşik antijen / antikör testi kullanılarak sık aralıklarla (örneğin en az 3 ayda bir) HIV-negatif oldukları yeniden doğrulanmalıdır.

SİDATRİA, tek başına HIV-1 tedavisi için tam bir tedavi rejimi teşkil etmez ve HIV-1 direnç mutasyonları, yalnızca SİDATRİA kullanan, tespit edilmemiş HIV-1 enfeksiyonu olan kişilerde ortaya çıkmıştır.

Akut viral enfeksiyonla uyumlu klinik semptomlar mevcutsa ve yakın zamanda (<1 ay) HIV-1'e maruziyetten şüpheleniliyorsa, SİDATRİA'ya temas öncesi profilaksi için başlamadan önce SİDATRİA kullanımı en az bir ay ertelenmeli ve HIV-1 durumu yeniden doğrulanmalıdır.

Uyumun önemi:

SİDATRİA'nın HIV-1 kapma riskini azaltmadaki etkinliği, kandaki ölçülebilir ilaç seviyelerinin gösterdiği gibi tedaviye uyumla son derece ilişkilidir (bkz. Bölüm 5.1). HIV-1 bulaşmamış kişilere, sık aralıklarla, önerilen SİDATRİA günlük doz programına sıkı sıkıya bağlı kalmaları söylenmelidir.

Hepatit B veya C virüsü enfeksiyonu olan hastalar:

Anti-retroviral tedavi görmüş kronik hepatit B veya C virüsü enfeksiyonu olan HIV-1 ile enfekte hastalar, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından artan bir risk altındadır.

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

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

Hepatit B veya C için eşzamanlı antiviral tedavi durumunda, lütfen aynı zamanda bu tıbbi ürünlerle ilgili Kısa Ürün Bilgilerine başvurun. Ayrıca aşağıdaki *Ledipasvir ve sofosbuvir veya sofosbuvir ve velpatasvir ile kullanım* bölümüne bakınız.

Tenofovir disoproksil, HBV tedavisi için endikedir ve emtrisitabin, farmakodinamik çalışmalarda HBV'ye karşı aktivite göstermiştir, ancak SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda spesifik olarak belirlenmemiştir.

HBV ile enfekte hastalarda SİDATRİA tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir. HBV ile enfekte olmuş hastalar, SİDATRİA ile tedavinin sonlandırılmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi ile 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, SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda

incelenmiştir; bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Emtrisitabinin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİDATRİA için doz ayarlamasına gerek duyulması pek olası değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

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

Yetişkinlerde böbrek ve kemik üzerine etkileri

Renal etkiler

Tenofovir ve emtrisitabin, esas olarak böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile elimine edilir. Tenofovir disoproksil kullanımıyla böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği, kreatinin düzeyinde artış, hipofosfatemi ve proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal takip

HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi veya temas öncesi profilakside kullanmak üzere SİDATRİA başlatılmadan önce tüm bireylerde kreatinin klerensinin hesaplanması önerilir.

Böbrek hastalığı açısından risk faktörleri olmayan bireylerde böbrek fonksiyonunun (kreatinin klerensi ve serum fosfat) 2 ila 4 haftalık kullanımdan sonra, üç aylık kullanımdan sonra ve sonrasında her 3-6 ayda bir izlenmesi önerilir.

Böbrek hastalığı riski olan kişilerde böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesi gerekir.

Ayrıca bkz. Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanım.

HIV-1 ile enfekte hastalarda renal yönetim

SİDATRİA 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 SİDATRİA tedavisine ara verilmesi de düşünülmelidir. Böbrek işlevlerinde progresif azalma olması ve başka bir neden bulunamaması durumunda da SİDATRİA tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 mL /dk) HIV-1 ile enfekte hastalarda, emtrisitabin/tenofovir disoproksil'in renal güvenliliği yalnızca çok sınırlı derecede incelenmiştir. Kreatinin klerensi 30-49 mL/dk olan hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı düzeydeki klinik çalışma verileri, uzatılmış 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 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, SİDATRİA'nın 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 SİDATRİA alan hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir. Kombinasyon tabletiyle gereken doz azaltımı yapılamadığından, SİDATRİA'nın şiddetli böbrek bozukluğu 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

SİDATRİA, kreatinin klerensi <60 mL/dk olan HIV-1 ile enfekte olmayan kişilerde incelenmemiştir ve bu nedenle bu popülasyonda kullanılması önerilmemektedir. Temas öncesi profilaksi için SİDATRİA alan herhangi bir kişide serum fosfat düzeyi <1,5 mg / dL (0,48 mmol/L) ise veya kreatinin klerensi <60 mL /dk'ya düşmüşse, kan şekeri, kan potasyumu ve idrar şekeri konsantrasyonları ölçümleri dahil olmak üzere böbrek fonksiyonları bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, proksimal tübülöpato). Kreatinin klerensi <60 mL/dk'ya veya serum fosfat düzeyi <1,0 mg/dL'ye (0,32 mmol / L) düşen kişilerde SİDATRİA kullanımına ara verilmesi düşünülmelidir. Böbrek fonksiyonlarında başka bir nedenin tanımlanmadığı progresif bir düşüş olması durumunda da SİDATRİA kullanımına ara verilmesi düşünülmelidir.

Kemik üzerindeki etkiler

Kalıcı veya kötüleşen kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilen ve nadiren kırıklara katkıda bulunabilen osteomalazi gibi kemik anormallikleri, tenofovir disoproksil kaynaklı proksimal renal tübülöpato ile ilişkili olabilir (bkz. bölüm 4.8).

Tenofovir disoproksil ayrıca kemik mineral yoğunluğunda (BMD) bir azalmaya neden olabilir.

Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyor veya tespit ediliyorsa, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi

HIV veya HBV enfeksiyonlu hastalarda 144 haftaya kadar süren randomize kontrollü klinik çalışmalarda tenofovir disoproksil ile kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalmalar gözlemlenmiştir. Bu BMD azalmaları genellikle tedavi sonrası kesilmeyi iyileştirmiştir. Diğer çalışmalarda (prospektif ve kesitsel), BMD'deki en belirgin azalmalar, güçlendirilmiş proteaz inhibitörü içeren bir rejimin parçası olarak tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür.

Genel olarak, tenofovir disoproksil ile ilişkili kemik anormallikleri ve tenofovir disoproksil'in kemik sağlığı ve kırık riski üzerindeki etkisine ilişkin uzun vadeli verilerin sınırlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, osteoporozu olan veya kemik kırığı öyküsü olan hastalar için alternatif tedavi rejimleri düşünülmelidir.

Temas öncesi profilaksi

HIV-1 ile enfekte olmayan bireylerle yapılan klinik çalışmalarda, kemik mineral yoğunluğunda küçük düşüşler gözlenmiştir. 498 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük emtrisitabin/tenofovir disoproksil profilaksisi (n = 247) ve plasebo (n=251) alan erkeklerde kemik mineral yoğunluğunda

başlangıçtan 24. haftaya kadar olan ortalama değışiklikler kalça, omurga, femur boynu ve trokanterde % -0,4 ile % -1,0 arasında değışmiştir.

Pediyatrik popülasyonda böbrek ve kemik üzerine etkileri

Pediyatrik popülasyonda HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi sırasında tenofovir disoproksil'in uzun vadeli böbrek ve kemik üzerindeki etkileri ve enfekte olmayan adolesanlarda temas öncesi profilaksi için kullanıldığında SİDATRİA 'nın uzun vadeli böbrek ve kemik üzerindeki etkileri ile ilgili belirsizlikler vardır (bkz. bölüm 5.1)

Ayrıca, HIV-1 tedavisi için tenofovir disoproksil'in kesilmesinden sonra veya temas öncesi profilaksi için SİDATRİA'nın kesilmesinden sonra renal toksisitenin tersine çevrilebilirliği tam olarak belirlenemez.

SİDATRİA'nın HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi veya temas öncesi profilaksi için kullanımının yarar / risk dengesini tartmak, tedavi sırasında uygun izleme karar vermek (tedavinin kesilmesi kararı dahil) ve vaka bazında takviye ihtiyacını göz önünde bulundurmak için multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir.

SİDATRİA temas öncesi profilaksi için kullanılırken bireyler, HIV-1 enfeksiyonu açısından yüksek risk altında kalıp kalmadıklarını belirlemek için her ziyarette yeniden değerlendirilmelidir. HIV-1 enfeksiyonu riski değerlendirilirken SİDATRİA'nın uzun süreli kullanımı ile meydana gelebilecek potansiyel böbrek ve kemik üzerine etkileri de düşünölmelidir.

Renal etkiler

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

Renal izlem

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

Renal yönetim

SİDATRİA alan herhangi bir pediyatrik hastada serum fosfat düzeyinin <3,0 mg / dL (0,96 mmol /L) olduğu doğrulanırsa, kan şekeri, kan potasyumu ve idrar glikoz konsantrasyonları ölçümleri dahil olmak üzere böbrek fonksiyonları bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, proksimal tübülopati). Böbrek anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya böbrek anormallığı tespit edildiyse, SİDATRİA kullanımına ara verip vermemeye karar vermek için bir nefroloji uzmanına danışılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında başka bir nedenin tanımlanmadığı progresif bir düşüş olması durumunda da SİDATRİA kullanımına ara verilmesi düşünölmelidir.

Eş zamanlı uygulama ve renal toksisite riski

Yetişkinlerdeki ile aynı öneriler geçerlidir (Aşağıdaki “Diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulama”

bölümüne bakınız).

Renal bozukluk

SİDATRİA'nın 18 yaş altı renal bozukluğu olan bireylerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2). Renal bozukluğu olan pediyatrik hastalarda SİDATRİA tedavisine başlanmamalı ve SİDATRİA kullanımı sırasında renal bozukluk gelişen pediyatrik hastalarda tedavi kesilmelidir.

Kemik üzerine etkileri

Tenofovir disoproksil kullanımı kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilir. Tenofovir disoproksille ilişkili kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerin uzun süreli kemik sağlığı ve gelecekteki kırık riski üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Herhangi bir pediyatrik hastada SİDATRİA kullanımı sırasında kemik anormallikleri tespit edilirse veya bundan şüphelenilirse, bir endokrinoloji ve / veya nefroloji uzmanından konsültasyon alınmalıdır.

Kilo ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kilo ve kan lipid düzeyleri ile glikoz seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzı ile bağlantılı olabilir. Lipidler için, bazı durumlarda tedaviye bağlı bir etki olabileceğine dair kanıtlar bulunurken, kilo alımı için bunu herhangi bir belirli tedaviyle ilişkilendiren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Kan lipid ve glikoz seviyelerinin izlenmesi için yerleşik HIV tedavi kılavuzlarına başvurulur. Lipid bozuklukları klinik olarak gerektiği şekilde tedavi edilmelidir.

Gebelikte maruziyet sonrası mitokondriyal fonksiyon bozukluğu:

Nükleozid ve nükleotid analogları, değişken oranlarda mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir; bu, en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile görülmektedir. Gebelik sırasında ve/veya postnatal olarak nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir; bu ağırlıklı olarak zidovudin içeren rejimlerle ilişkili bulunmuştur. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik (anemi, nötropeni) ve metabolik (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) bozukluklardır. Bu etkiler çoğunlukla geçicidir. Nadiren geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular, özellikle nörolojik bulgular olmak üzere etiyojisi bilinmeyen ciddi klinik bulgularla başvuran, gebelik sırasında nükleozid ve nükleotid analoglarına maruz kalan her çocuk için dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda mevcut antiretroviral tedavi kullanımına yönelik ulusal 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 retinitisi, 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, raporlanan başlangıça kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar:

SİDATRİA veya diğer anti-retroviral tedavilerden birini alan HIV-1 ile enfekte hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonları geliştirmeye devam edebilir; bu nedenle, HIV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdırlar.

Osteonekroz:

Etyolojinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi dahil) olduğunun düşünülmesine rağmen, osteonekroz özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya 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 uygulama

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

Tenofovir disoproksil ile tedavi edilen ve böbrek işlev bozukluğu risk faktörleri bulunan HIV-1 ile enfekte hastalarda yüksek doz veya birden çok nonsteroid antiinflamatuvar ilaca (NSAİİ) başlandıktan sonra akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir. SİDATRİA bir NSAİİ ile birlikte uygulanacaksa böbrek fonksiyonu gerektiği gibi izlenmelidir.

Bir ritonavirle veya kobisistat takviyeli proteaz inhibitörüyle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil alan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda böbrek yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda böbrek işlevlerinin yakından izlenmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.5), Böbrek risk faktörleri bulunan hastalarda tenofovir disoproksilin takviyeli bir proteaz inhibitörüyle birlikte uygulanması dikkatle değerlendirilmelidir.

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

Ledipasvir ve sofosbuvir, sofosbuvir ve velpatasvir veya sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir ile

birlikte kullanım

Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile birlikte uygulanmasının, özellikle tenofovir disoproksil ve bir farmakokinetik güçlendirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında, tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir.

Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte uygulandığında tenofovir disoproksilin güvenliliği belirlenmemiştir. Birlikte uygulama ile ilişkili potansiyel riskler ve faydalar, özellikle yüksek böbrek fonksiyon bozukluğu riski olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Tenofovir disoproksil ve bir güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü ile eşzamanlı olarak ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir alan hastalar, tenofovir disoproksille ilgili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil ve didanozinin birlikte uygulanması

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

Üçlü nükleozid tedavisi:

Tenofovir disoproksil, günde tek doz rejimi halinde lamivudin ve abakavirin yanı sıra lamivudin ve didanozinle de kombine edildiğinde, yüksek oranda virolojik başarısızlık ve erken aşamada direnç geliştiği bildirilmiştir. Lamivudin ile emtrisitabin arasında yapısal benzerlik vardır, bu iki ajanın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde de benzerlikler vardır. Bu nedenle, SİDATRİA, üçüncü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa aynı sorunlar görülebilir.

Yaşlılar

SİDATRİA, 65 yaşın üzerindeki bireylerde incelenmemiştir. 65 yaşın üzerindeki bireylerde böbrek işlevlerinin azalmış olma olasılığı fazla olduğu için, SİDATRİA'yı yaşlı insanlara uygularken dikkatli olunmalıdır.

SİDATRİA, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir. Yani esasında “sodyum içermez”. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için risk oluşturmaz.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

SİDATRİA emtrisitabin ve tenofovir disoproksil içerdiğinden, bu ajanlarla ayrı olarak tanımlanan her etkileşim SİDATRİA kullanımıyla da meydana gelebilir.

Tenofovir disoproksil 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 ve emtrisitabinin diğer tıbbi ürünlerle, CYP450 aracılı etkileşim olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Eşzamanlı kullanımın önerilmediği durumlar:

SİDATRİA emtrisitabin, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid veya lamivudin gibi diğer sitidin analoglarını içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

SİDATRİA, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Didanozin: SİDATRİA'nın didanozin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 2).

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

Yakın zamanda veya eşzamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda SİDATRİA 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

SİDATRİA veya tek tek bileşenleri ile 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: SİDATRİA'nın tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

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)	SİDATRİA 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) Tenofovir: EAA: ↑ %37 C _{maks} : ↑ %34 C _{min} : ↑ %29	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Atazanavir/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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil (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 disoproksil (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.	
NRTI'ler		
Didanozin/Tenofovir disoproksil	Tenofovir disoproksil ile didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olur.	SİDATRİA ile didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Didanozine sistemik maruziyette artış, didanozine bağlı advers reaksiyon riskini artırabilir. Nadiren, ölümcül olan pankreatit ve laktik asidoz olayları bildirilmiştir. 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 düşürülmüş didanozin dozajı, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi
Didanozin/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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
		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 SİDATRİA birlikte uygulanmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).
Efavirenz/ Tenofovir disoproksil	Efavirenz: 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	Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.
ANTİ-ENFEKTİFLER		
Hepatit B virüsü (HBV) antiviral ajanları		
Adefovir dipivoksil / Tenofovir disoproksil	Adefovir dipivoksil: EAA: ↓ %11 (↓ 14 ila ↓ 7) C _{maks} : ↓ %7 (↓ 13 ila ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: EAA: ↓ %2 (↓ 5 ila ↑ 0) C _{maks} : ↓ %1 (↓ 7 ila ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir dipivoksil ve SİDATRİA birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Hepatit C virüsü (HCV) antiviral ajanları		

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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtrisitabin / 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-331007²: 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) Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ %47 (↑ 37 ila ↑ 58) C_{min}: ↑ %47 (↑ 38 ila ↑ 57)	Tenofovir disoproksil, ledipasvir / sofosbuvir ve atazanavir / ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksille ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin ledipasvir / sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, başka alternatifler yoksa, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/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) Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %50 (↑ 42 ila ↑ 59) C_{maks}: ↑ %64 (↑ 54 ila ↑ 74) C_{min}: ↑ %59 (↑ 49 ila ↑ 70)	Tenofovir disoproksil, ledipasvir / sofosbuvir ve darunavir / ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksille ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin, ledipasvir / sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, başka alternatifler yoksa, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C_{maks}: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-331007²: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %98 (↑ 77 ila ↑ 123) C_{maks}: ↑ %79 (↑ 56 ila ↑ 104) C_{min}: ↑ %163 (↑ 137 ila ↑ 197)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovire artan maruziyet, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere 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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtrisitabin/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}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %40 (↑ 31 ila ↑ 50) C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ %91 (↑ 74 ila ↑ 110)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovire artan maruziyet, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere 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)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/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}: ↔ Emtrisitabin: 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 önerilmez. Tenofovire artan maruziyet, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere 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)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-331007²: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ %42 (↑ 37 ila ↑ 49) Velpatasvir: EAA: ↑ %142 (↑ 123 ila ↑ 164) C_{maks}: ↑ %55 (↑ 41 ila ↑ 71) C_{min}: ↑ %301 (↑ 257 ila ↑ 350) Atazanavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ %39 (↑ 20 ila ↑ 61) Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ %29 (↑ 15 ila ↑ 44) Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ %55 (↑ 43 ila ↑ 68) C_{min}: ↑ %39 (↑ 31 ila ↑ 48)	Tenofovir disoproksil, sofosbuvir/velpatasvir and atazanavir/ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksille ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin, sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığındaki güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/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: ↔ C_{maks}: ↓ %24 (↓ 35 ila ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %39 (↑ 33 ila ↑ 44) C_{maks}: ↑ %55 (↑ 45 ila ↑ 66) C_{min}: ↑ %52 (↑ 45 ila ↑ 59)	Tenofovir disoproksil, sofosbuvir/velpatasvir and darunavir/ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksil ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoprosilinin, sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığındaki güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/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) Lopinavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ %42 (↑ 27 ila ↑ 57) C_{min}: ↔	Tenofovir disoproksil, sofosbuvir/velpatasvir and lopinavir/ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksille ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin, sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığındaki güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA 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.) + Emtrisitabin/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) Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %40 (↑ 34 ila ↑ 45) C_{maks}: ↑ %46 (↑ 39 ila ↑ 54) C_{min}: ↑ %70 (↑ 61 ila ↑ 79)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovire artan maruziyet, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere 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)	SİDATRİA 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 (↑ 53 ila ↑ 104) C_{min}: ↑ %121 (↑ 100 ila ↑ 143)	Sofosbuvir / velpatasvir ve efavirenzin birlikte uygulanmasının velpatasvirin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Sofosbuvir / velpatasvirinin efavirenz içeren rejimlerle birlikte uygulanması önerilmez.

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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtrisitabin/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}: ↔ Emtrisitabin: 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 önerilmez. Tenofovire artan maruziyet, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere 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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtrisitabin/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}: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %39 C_{maks}: ↑ %48 C_{min}: ↑ %47	Tenofovir disoproksil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve darunavir/ritonavirin birlikte uygulanmasından kaynaklanan yüksek tenofovir plazma konsantrasyonları, böbrek bozuklukları da dahil olmak üzere tenofovir disoproksille ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Tenofovir disoproksilin, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanıldığında güvenliliği belirlenmemiştir. Kombinasyon, sık renal monitörizasyon ile birlikte dikkatli 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 (mekanizma)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↓ %19 (↓ 40 ila ↑ 10) GS-331007 ² : EAA: ↔ C _{maks} : ↓ %23 (↓ 30 ila ↑ 16) Efavirenz: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C _{maks} : ↑ %25 (↑ 8 ila ↑ 45) C _{min} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Ribavirin/Tenofovir disoproksil	Ribavirin: EAA: ↑ %26 (↑ 20 ila ↑ 32) C _{maks} : ↓ %5 (↓ 11 ila ↑ 1) C _{min} : NC	Ribavirin dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
Herpes virüs antiviral ajanları		
Famsiklovir/Emtrisitabin	Famsiklovir: EAA: ↓ %9 (↓ 16 ila ↓ 1) C _{maks} : ↓ %7 (↓ 22 ila ↑ 11) C _{min} : NC Emtrisitabin: EAA: ↓ %7 (↓ 13 ila ↓ 1) C _{maks} : ↓ %11 (↓ 20 ila ↑ 1) C _{min} : NC	Famsiklovir dozunun ayarlanmasına gerek yoktur .
Antimikobakteriyeller		
Rifampisin/Tenofovir disoproksil	Tenofovir: EAA: ↓ %12 (↓ 16 ila ↓ 8) C _{maks} : ↓ %16 (↓ 22 ila ↓ 10) C _{min} : ↓ %15 (↓ 12 ila ↓ 9)	Doz ayarlaması gerekli değildir.

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)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat / Etinil estradiol / Tenofovir disoproksil	Norgestimat: EAA: ↓ %4 (↓ 32 ila ↑ 34) C _{maks} : ↓ %5 (↓ 27 ila ↑ 24) C _{min} : NC Etinil estradiol: EAA: ↓ %4 (↓ 9 ila ↑ 0) C _{maks} : ↓ %6 (↓ 13 ila ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 ila ↑ 6)	Norgestimat/etinil estradiol dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
İMMÜNSÜPRESANLAR		
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 dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon/Tenofovir disoproksil	Metadon: EAA: ↑ 5% (↓ 2 ila ↑ 13) C _{maks} : ↑ %5 (↓ 3 ila ↑ 14) C _{min} : NC	Metadon dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

NC = hesaplanmamış. N/A = geçerli değil.

¹ Ledipasvir / sofosbuvir ile eşzamanlı dozlamadan elde edilen veriler. Aşamalı uygulama (12 saat aralıklarla) benzer sonuçlar vermiştir.

² Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.

³ HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetlerine ulaşmak için 100 mg ek voksilaprevir ile yapılan çalışma.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda elde edilen çok sayıda veri (1000'den fazla gebelik sonucu) emtrisitabin ve tenofovir disoproksil ile ilgili hiçbir malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Emtrisitabin ile tenofovir disoproksil üzerine hayvan çalışmaları üreme toksisitesine işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, gerekirse gebelikte SİDATRİA kullanımı düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Tenofovir ve emtrisitabinin anne sütüne geçtiği görülmüştür. Emtrisitabin ve tenofovirin yenidoğan/bebekler üzerindeki etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Bu nedenle, SİDATRİA 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 SİDATRİA'nın 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: Yetişkinlerde yapılan 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: Temas öncesi profilaksi amacıyla günde bir kez emtrisitabin/tenofovir disoproksil alan HIV-1 enfeksiyonu bulunmayan 2830 yetişkinle yapılmış iki randomize, plasebo

kontrollü çalışmada (iPrEx, Partners PrEP) emtrisitabin/tenofovir disoproksile ilişkin yeni advers reaksiyon tespit edilmemiştir. Hastalar sırasıyla ortalama 71 hafta ve 87 hafta izlenmiştir. İPrEx çalışmasında emtrisitabin/tenofovir disoproksil grubunda en sık bildirilen yan etki baş ağrısı olmuştur (% 1).

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

HIV-1 ile enfekte hastalarda klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, SİDATRIA'nın bileşenleriyle en azından muhtemelen, ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, aşağıda Tablo 3'te 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır (pazarlama sonrası güvenilirlik gözetimi yoluyla tanımlanmıştır ve mevcut verilerden sıklık tahmin edilememektedir).

Tablo 3: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanılarak Emtrisitabin/Tenofovir Disoproksil ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir disoproksil
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları:</i>		
Yaygın:	Nötropeni	
Yaygın olmayan:	Anemi ²	
<i>Bağışıklık sistemi bozuklukları:</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

Bilinmeyen	Trigeminal nevralji (Hangi etken maddeye bağlı olduğu bilinmemektedir)	
Gastrointestinal hastalıklar:		
Çok yaygın:	İshal, bulantı	ishal, kusma, bulantı
Yaygın:	Pankreatik amilaz artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış, kusma, karın ağrısı, dispepsi	karın ağrısı, karında şişkinlik, flatulans
Yaygın olmayan:		pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar:		
Yaygın:	Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde ve/veya serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, hiperbilirubinemi	transaminazlarda artış
Seyrek:		Hepatosteatoz, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları:		
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
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:		
Çok yaygın:	Kreatin kinazda artış	
Yaygın		Kemik mineral yoğunluğunda azalma
Yaygın olmayan:		Rabdomiyoliz ¹ , kas zayıflığı ¹
Seyrek:		osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur) ^{1,3} , miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:		
Yaygın olmayan :		kreatininde artış, proteinüri, Fanconi sendromu dahil proksimal renal tübülöpato
Seyrek:		böbrek yetmezliği (akut ve kronik), akut tübüler nekroz, nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) ³ , nefrojenik diabetes insipidus
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:		
Çok yaygın:		asteni
Yaygın:	Ağrı, asteni	

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

² Pedyatrik 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 pediyatik HIV klinik çalışmalarda 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 bozukluğu: Emtrisitabin/tenofovir disoproksil böbrek hasarına neden olabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Tenofovir disoproksil kesildikten sonra proksimal renal tübülöpato genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda kreatin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproksil kesilmesine rağmen tam olarak düzelmemiştir. Böbrek bozukluğu riski altındaki hastalarda (başlangıç renal risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalar veya eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalar gibi) tenofovir disoproksil kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmeme riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktik asidoz: Tenofovir disoproksil tek başına veya diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanıldığında laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı olan kişiler veya eş zamanlı olarak laktik asidozu indüklediği bilinen ilaçlar kullanan bireyler gibi predispozan faktörleri bulunan hastalar, tenofovir disoproksil tedavisi sırasında ölümcül sonuçlar dahil, ciddi laktik asidoz yaşama riski altındadır.

Metabolik parametreler: Antiretroviral tedavi sırasında ağırlık ve kan lipidleri ve glukoz seviyeleri artabilir (bkz. bölüm 4.4).

Metabolik parametreler: Antiretroviral tedavi sırasında kilo ve kan lipid ve glikoz seviyeleri artabilir. (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Reaktivasyon Sendromu: KART, başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidü 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 rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Emtrisitabin ile ilgili advers reaksiyonların değerlendirilmesi, 4 aylıktan 18 yaşına kadar, daha önce tedavi görmemiş (n = 123) ve tedavi görmüş (n = 46) pediyatrik HIV enfeksiyonlu hastaların diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde emtrisitabin ile tedavi edildiği üç pediyatrik çalışmadan (n = 169) elde edilen deneyime dayanmaktadır. Yetişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda anemi (% 9,5) ve ciltte renk değişikliği (% 31,8) yetişkinlere göre daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8, *Advers reaksiyonların tablo halinde 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) uygulanan 184 HIV-1 enfeksiyonlu pediyatrik hastada (2 ila <18 yaş arası) yapılan iki randomize çalışmaya (GS-US 104-0321 ve GS-US-104-0352 çalışmaları) dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Tenofovir disoproksil ile tedavi gören pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde tenofovir disoproksil ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenenlerle tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.8 *Advers reaksiyonların tablo halinde özeti* ve Bölüm 5.1).

Pediyatrik hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma (BMD) bildirilmiştir. HIV-1 ile enfekte adolesanlarda (12 ila <18 yaş), tenofovir disoproksil alan gönüllülerde gözlenen BMD Z-skorumları, plasebo alan gönüllülerde gözlenenden daha düşük olmuştur. HIV-1 ile enfekte çocuklarda (2-15 yaş arası), tenofovir disoproksil tedavisine geçen gönüllülerde gözlenen BMD Z-skorumları, stavudin veya zidovudin içeren rejimlerini sürdüren gönüllülerde gözlemlenenlerden daha düşük bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

GS-US-104-0352 çalışmasında, medyan yaşı 7 olan (aralık 2 ila 15 yaş) 89 HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastaya, medyan 331 hafta boyunca tenofovir disoproksil tedavisi uygulanmıştır. Bu 89

hastadan sekizi (% 9,0) renal advers etkiler nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Beş gönüllüde (% 5,6) klinik olarak proksimal renal tübülopati ile uyumlu laboratuvar bulguları gözlenmiş olup bunlardan 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bırakmıştır. Yedi hastanın tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri 70 ila 90 mL / dk/ 1,73 m² arasında olmuştur. Bunların üçünde, tedavi sırasında tahmini GFR'de klinik olarak anlamlı bir düşüş görülmüş ancak tenofovir disoproksilin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Tenofovir disoproksil renal toksisiteye neden olabileceğinden, SİDATRIA ile tedavi edilen ve böbrek bozukluğu bulunan hastalarda renal fonksiyonun yakından izlenmesi önerilir. (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2). SİDATRIA'nın renal bozukluğu olan 18 yaşın altındaki bireylerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

HIV/HBV veya HCV ko-enfekte hastalar

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

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatitte kötüleşmeler

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

İlacın ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların raporlanması önemlidir. Bu uygulama ilacın fayda/risk dengesinin sürekli izlenmesine olanak tanır. Sağlık uzmanlarından her türlü şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) üzerinden raporlamaları istenmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı olduğu takdirde, hasta toksisite belirtileri açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler:

Sistemik kullanım için antiviraller; 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. Tenofovir ve emtrisitabin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve Hepatit B virüsüne özgü aktiviteye sahiptir.

Tenofovir ve emtrisitabin, sırasıyla tenofovir difosfat ve emtrisitabin trifosfat oluşturmak üzere hücre enzimleri tarafından fosforile edilir. *In 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.

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:

In vitro: 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 disoproksil 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'li hastalar, tenofovir disoproksile azalan duyarlılık göstermiştir.

In vivo- HIV-1 tedavisi: 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~~ mL'ye sahip tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatları üzerinde gerçekleştirilmiştir. 144. hafta itibariyle:

- M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil /efavirenz grubundaki hastalardan analiz edilen izolatların 2/19'sinde (%10,5) ve lamivudin/zidovudin/efavirenz grubundan analiz edilen izolatların 10/29'unda (%34,5) gelişmiştir (p değeri < 0,05, tüm hastalar arasında emtrisitabin+tenofovir disoproksil grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher tam olasılık testi).
- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R veya K70E mutasyonu yoktur.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak K103N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil /efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (%68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'ünde (%72) gelişmiştir.

İn vivo –temas öncesi profilaksi: HIV-1 ile enfekte olmamış gönüllülerde yapılan 2 klinik çalışmadan (iPrEx ve Partners PrEP) elde edilen plazma örnekleri, potansiyel olarak tenofovir veya emtrisitabine direnç kazandıran amino asit süstitüsyonlarını (yani K65R, K70E, M184V ve M184I) eksprese eden 4 HIV-1 varyantı için analiz edilmiştir. İPrEx klinik çalışmasında, araştırmaya kaydolduktan sonra HIV-1 ile enfekte olmuş gönüllüler arasında serokonversiyon sırasında K65R, K70E, M184V veya M184I eksprese eden hiçbir HIV-1 varyantı tespit edilmemiştir. Emtrisitabin/tenofovir disoproksil grubundaki 2 gönüllünün 2'si ve plasebo grubundaki 8 gönüllünün 1'i olmak üzere çalışmaya kayıt sırasında akut HIV enfeksiyonu geçiren 10 gönüllünün 3'ünde, M184I ve M184V mutasyonları tespit edilmiştir.

Partners PrEP klinik çalışmasında, çalışma sırasında HIV-1 ile enfekte olmuş gönüllüler arasında serokonversiyon sırasında K65R, K70E, M184V veya M184I eksprese eden HIV-1 varyantları tespit edilmemiştir. Çalışmaya kayıt sırasında akut HIV enfeksiyonu geçiren 14 kişiden 2'sinde yani 245 mg tenofovir disoproksil grubundaki 5 kişiden 1'inde K65R mutasyonu ve emtrisitabin/tenofovir disoproksil grubundaki 3 kişiden 1'inde M184V mutasyonu (emtrisitabine direnç ile ilişkili) tespit edilmiştir.

Klinik veriler:

HIV-1 enfeksiyonu tedavisi: Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934) daha önce antiretroviral tedavi almamış, HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar günde bir kez emtrisitabin, tenofovir disoproksil 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 disoproksil grubundaki hastalara 96 haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin/tenofovir disoproksil 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 etkililik sonlanım noktası, 48 hafta sonunda 400 kopya/mL'den az, doğrulanmış HIV-1 RNA konsantrasyonlarının elde edilmesi ve korunmasıdır. 144 hafta sonunda ikincil etkililik analizleri <400 veya <50 kopya/ mL HIV-1 RNA konsantrasyonları olan hastaların yüzdesini ve CD4 hücre sayımında başlangıca göre değişimi içermiştir.

48. hafta birincil sonlanım noktası verileri, Tablo 4’te 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’te 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 GA)	32 (9 ila 55)		41 (4 ila 79)	

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

Ayrı bir randomize klinik çalışmada (M02-418), daha önce antiretroviral tedavi almamış yüz doksan yetişkin günde bir veya iki kez lopinavir/ritonavir ile kombinasyon halinde verilen günde bir

kez tenofovir disoproksil 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 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: İPrEx çalışmasında (CO-US-104-0288) emtrisitabin/tenofovir disoproksil veya plasebo, erkeklerle cinsel ilişkiye giren ve HIV enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen 2499 HIV enfeksiyonu bulunmayan erkekte (veya trans kadında) değerlendirilmiştir. Gönüllüler 4237 kişi-yıl takip edilmiştir. Temel özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

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

	Plasebo (n = 1248)	Emtrisitabin/ tenofovir disoproksil (n = 1251)
Yaş (Yıl), Ortalama (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
İrk, N (%)		
Siyah / Afrikalı Amerikalı	97 (8)	117 (9)
Beyaz	208 (17)	223 (18)
Melez/Diğer	878 (70)	849 (68)
Asyalı	65 (5)	62 (5)
Hispanik/Latin İrk, N (%)	906 (73)	900 (72)
Taramadaki Cinsel Risk Faktörleri		
Son 12 haftadaki partner sayısı, Ortalama (SD)	18 (43)	18 (35)
Son 12 haftadaki URAI, N (%)	753 (60)	732 (59)
HIV+ (ya da HIV durumu bilinmeyen) biriyle son 6 aydaki URAI, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Son 6 ayda çıkar amaçlı (transaksiyonel) ilişkide bulunma, N (%)	510 (41)	517 (41)
Son 6 ayda HIV+ olduğu bilinen biriyle cinsel ilişki, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sifiliz Seroreaktivitesi, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serum Herpes Simplex Virüsü Tip 2 Enfeksiyon, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
İdrarda Lökosit Esteraz Pozitif, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = korunmasız anal alıcı ilişki

Genel olarak ve korunmasız alıcı anal ilişkiyi bildiren alt grupta HIV serokonversiyonu insidansı Tablo 6'da gösterilmektedir. Etkililik, bir vaka-kontrol çalışmasında plazma veya hücre içi ilaç seviyelerinin saptanmasıyla değerlendirildiği üzere tedaviye uyumla güçlü bir şekilde korelasyon göstermiştir (Tablo 7).

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

	Plasebo	Emtrisitab in/ tenofivir disoprosil	P değeri ^{a, b}
mITT Analizi			
Serokonversiyon / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Rölatif risk azalması (%95 GA) ^b	%42 (%18, %60)		
Taramadan Önceki 12 Hafta İçinde URAI, mITT Analizi			
Serokonversiyon / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Rölatif risk azalması (%95 GA) ^b	%52 (%28, %68)		

^a Logrank testine göre P değerleri. URAI için P değerleri, etkililiğin alt grup katmanları arasında farklılık gösterdiğine (URAI var, URAI yok) dair null hipotezine karşılık gelir.

^b Yeni gelişen serokonversiyona dayalı olarak mITT için hesaplanan rölatif risk azalması, yani başlangıç sonrası ilk tedavi sonrası ziyarete (son çalışma ilacı dağıtımından yaklaşık 1 ay sonra) kadar görülen risk azalması.

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

Kohort	İlaç saptanan-lar	İlaç saptanmayan-lar	Rölatif risk azalması (2-yanlı %95 GA) ^a
HIV-Pozitif denekler	4 (%8)	44 (%92)	%94 (%78, %99)
HIV-Negatif eşleşen kontrol denekleri	63 (%44)	81 (%56)	—

^a Çift kör tedavi periyodundan 8 haftalık takip periyoduna kadarki yeni gelişen (başlangıç sonrası) serokonversiyon üzerinden hesaplanan rölatif risk azalması. Yalnızca emtrisitabin/ tenofivir disoprosile randomize edilen gönüllülerden alınan numuneler, saptanabilir plazma veya hücre içi tenofovir disoprosil-DP seviyeleri açısından değerlendirilmiştir.

Partners PrEP klinik çalışmasında (CO-US-104-0380), serodiskordant heteroseksüel çiftlerde Kenya veya Uganda'dan HIV bulaşmamış 4758 kişide emtrisitabin/ tenofivir disoprosil, 245 mg tenofovir disoprosil veya plasebo değerlendirilmiştir. Gönüllüler 7830 kişi-yıl takip edilmiştir. Temel özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: CO-US-104-0380 (Partners PrEP) çalışmasındaki çalışma popülasyonu

	Plasebo (n = 1584)	Tenofovir disoproksil 245 mg (n = 1584)	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil (n = 1579)
Yaş (Yıl), Medyan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Cinsiyet, N (%)			
Erkek	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kadın	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Temel Çift Özellikleri, N (%) veya Medyan (Q1, Q3)			
Çalışmadaki partneri ile evli	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Çalışmadaki partneri ile yaşadığı yıl	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Diskordant durumu farkında olduğu yıl	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

HIV serokonversiyonunun insidansı Tablo 9'da gösterilmektedir. Erkeklerde HIV-1 serokonversiyonunun oranı 0,24 / 100 kişi-yıl emtrisitabin/ tenofovir disoproksil maruziyeti ve kadınlarda HIV-1 serokonversiyon oranı 0,95 / 100 kişi-yıl emtrisitabin/ tenofovir disoproksil maruziyetidir. Etkililik, plazma veya hücre içi ilaç seviyelerinin tespiti ile değerlendirildiği üzere tedaviye uyumlu güçlü bir şekilde ilişkilidir ve Tablo 10'da gösterildiği gibi aktif uyum danışmanlığı alan alt çalışma katılımcıları arasında daha yüksek bulunmuştur.

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

	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)
Rölatif risk azalması (%95 GA)	—	%67 (%44, %81)	%75 (%55, %87)

a Yeni gelişen (başlangıç sonrası) serokonversiyona dayalı olarak mITT kohortu için hesaplanan rölatif risk azalması. Aktif çalışma grupları için karşılaştırmalar, plasebo ile yapılır.

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

Çalışma ölçümü	Tenofovir tespit edilenlerin sayısı/Toplam numune sayısı (%)		HIV-1 Koruması için Risk Tahmini: Tenofovir Tespit Edilmesi ve Edilmemesi	
	Vaka	Kohort	Rölatif risk azalması (%95 GA)	p-değeri
FTC/tenofovir disoproksil grubu ^a	3 / 12 (%25)	375 / 465 (%81)	%90 (%56, %98)	0.002
Tenofovir disoproksil grubu ^a	6 / 17 (%35)	363 / 437 (%83)	%86 (%67, %95)	< 0.001
Uyum alt çalışması	Uyum alt grubu katılımcıları ^b		Rölatif risk azalması (%95 GA)	p-değeri
	Plasebo	Tenofovir disoproksil 245 mg+ Emtrisitabin/ tenofovir disoproksil		
Serokonversiyon / N ^b	14 / 404 (%3.5)	0 / 745 (%0)	%100 (%87, %100)	< 0.001

a ‘Vaka’ = HIV serokonvertör; ‘Kohort’ = 245 mg tenofovir disoproksil ve emtrisitabin/ tenofovir disoproksil gruplarının her birinden rastgele seçilmiş 100 gönüllü. Yalnızca 245 mg tenofovir disoproksil veya ve emtrisitabin/ tenofovir disoproksile randomize edilen deneklerden alınan Vaka veya Kohort numuneleri, saptanabilir plazma tenofovir seviyeleri için değerlendirilmiştir.

b Alt çalışma katılımcılarına habersiz ev ziyaretleri ve hap sayımları ve çalışma ilacına uyumu artırmak için danışmanlık gibi aktif uyum izlemi uygulanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Emtrisitabin/ tenofovir disoproksilin 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyonda HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi

HIV-1 enfeksiyonu olan pediyatrik popülasyonda emtrisitabin/ tenofovir disoproksil ile yapılmış herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Emtrisitabin/ tenofovir disoproksilin klinik etkililiği ve güvenliliği, emtrisitabin ve tenofovir disoproksilin tek ajan olarak verildiği çalışmalardan elde edilmiştir.

Emtrisitabin ile yapılan çalışmalar

4 aylıktan büyük bebeklerde ve çocuklarda, emtrisitabin alan hastaların çoğu, 48 hafta boyunca plazma HIV-1 RNA'da tam baskılamaya ulaşmış veya bu baskılamayı sürdürmüştür (% 89'u $\leq$ 400 kopya / mL'ye ve % 77'si $\leq$ 50 kopya / mL'ye ulaştı).

Tenofovir disoproksil ile yapılan çalışmalar

GS-US-104-0321 çalışmasında, HIV-1 enfeksiyonlu daha önce tedavi görmüş 12 ila <18 yaş arası 87 hasta, 48 hafta boyunca optimize edilmiş bir arka plan rejimi (OBR) ile kombinasyon halinde tenofovir disoproksil (n = 45) veya plasebo (n = 42) almıştır. Çalışmanın sınırlamaları nedeniyle, tenofovir disoproksilin plaseboya göre yararı, 24. haftada plazma HIV-1 RNA seviyeleri bazında

gösterilmemiştir.

Bununla birlikte, yetişkinlere ait verilerin ekstrapolasyonuna ve karşılaştırmalı farmakokinetik verilere dayalı olarak ergen popülasyonu için bir fayda beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Tenofovir disoproksil veya plasebo ile tedavi gören hastalarda, başlangıçta ortalama lomber omurga BMD Z skoru -1,004 ve -0,809 ve ortalama toplam vücut BMD Z skoru sırasıyla -0,866 ve -0,584 olmuştur. 48. haftadaki (çift kör fazın sonu) ortalama değişiklikler ise lomber omurga BMD Z skorunda -0,215 ve -0,165 ve tenofovir disoproksil ve plasebo grupları için toplam vücut BMD Z skorunda sırasıyla -0,254 ve -0,179 olarak izlenmiştir. Tenofovir disoproksil grubunda ortalama BMD kazanımı oranı plasebo grubuna kıyasla daha düşük olmuştur. 48. haftada tenofovir disoproksil grubundaki altı adolesanda ve plasebo grubundaki bir adolesanda önemli lomber omurga BMD kaybı izlenmiştir (>% 4 kayıp olarak tanımlanmıştır). Tenofovir disoproksil ile 96 haftalık tedavi alan 28 hasta arasında, BMD Z skorları lomber omurga için -0,341 ve tüm vücut için -0,458 azalmıştır.

GS-US-104-0352 çalışmasında, stavudin veya zidovudin içeren rejimlerle stabil virolojik süpresyon sağlanmış 2 ila < 12 yaşlarında tedavi deneyimi olan 97 hasta 48 hafta boyunca stavudin veya zidovudin yerine tenofovir disoproksilin kullanıldığı gruba (n = 48) randomize edilmiş veya asıl rejimlerini uygulamaya devam etmiştir (n = 49). 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 olmuştur. 48. haftada <400 kopya / mL'yi koruyan hastaların oranındaki fark, esas olarak tenofovir disoproksil tedavi grubundaki tedaviyi bırakma oranının daha yüksek olmasından 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 BMD'de azalma bildirilmiştir. Tenofovir disoproksil ya da stavudin veya zidovudin ile tedavi gören hastalarda, başlangıçta ortalama lomber omurga BMD Z skoru -1,034 ve -0,498 ve ortalama toplam vücut BMD Z skoru sırasıyla -0,471 ve -0,386 olmuştur. 48. haftada (randomize fazın sonu) ortalama değişiklikler lomber omurga BMD Z-skorunda 0,032 ve 0,087 ve tenofovir disoproksil ve stavudin veya zidovudin grupları için toplam vücut BMD Z-skorunda -0,184 ve -0,027 olmuştur. 48. haftada lomber omurga kemiği kazanımının ortalama oranı, tenofovir disoproksil tedavi grubu ile stavudin veya zidovudin tedavi grubu arasında benzer bulunmuştur.

Tenofovir disoproksil tedavi grubunda toplam vücut kemik kazanımı, stavudin veya zidovudin tedavi grubuna kıyasla daha az olmuştur. Tenofovir disoproksil ile tedavi edilen bir gönüllüde 48. haftada önemli (>% 4) lomber omurga BMD kaybı yaşanırken stavudin veya zidovudin ile tedavi edilen hiçbir gönüllüde böyle bir kayıp görülmemiştir. Doksan altı hafta boyunca tenofovir disoproksil ile tedavi edilen 64 gönüllüde BMD Z-skorları, lomber omurga için -0,012 ve toplam vücut için -0,338 azalmıştır. BMD Z skorları boy ve kilo için ayarlanmamıştır.

GS-US-104-0352 çalışmasında, tenofovir disoproksile maruz kalan 89 pediyatrik hastadan 8'i (% 9,0) renal yan etkiler nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Beş gönüllüde (% 5,6) klinik olarak

proksimal renal tübülöpati ile uyumlu laboratuvar bulguları saptanmış, bunlardan 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini bırakmıştır (medyan tenofovir disoproksil maruziyeti 331 hafta).

Pediyatrik popülasyonda temas öncesi profilaksi

Günlük doza uyumlu adolesanlarda temas öncesi profilaksi için emtrisitabin/ tenofovir disoproksilin etkililiği ve güvenliliğinin, aynı uyum düzeyindeki yetişkinlerdekine benzer olması beklenmektedir. Emtrisitabin/ tenofovir disoproksil adolesanlarda temas öncesi profilaksi için uzun süreli kullanımının potansiyel böbrek ve kemik üzerine etkileri bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bir emtrisitabin/tenofovir disoproksil film kaplı tabletin, bir emtrisitabin 200 mg sert kapsül ve bir tenofovir disoproksil 245 mg film kaplı tablet ile biyoeşdeğerliği aç sağlıklı gönüllülere tek doz uygulamanın ardından belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere oral emtrisitabin/tenofovir disoproksil uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil ve emtrisitabin hızla emilir ve tenofovir disoproksil, tenofovire dönüştürülür. Serumda maksimum tenofovir ve emtrisitabin konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 0,5 ila 3 saat içinde gözlenir. Emtrisitabin/tenofovir disoproksil 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 emtrisitabin/tenofovir disoproksil'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 disoproksil 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-glukuronit oluşturmak üzere glukuronik asitle konjugasyonunu (dozun yaklaşık %4'ü) içerir. *İn vitro* çalışmalarda, tenofovir disoproksilin 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 esas olarak böbrekler yoluyla, idrarda (yaklaşık %86) ve feçeste (yaklaşık %14) atılır. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak bulunur. Emtrisitabinin sistemik klerensi, ortalama 307 mL/ 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum :

Mevcut bilgi yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon :

65 yaşın üstündeki yaşlılarda emtrisitabin veya tenofovir (tenofovir disoproksil olarak uygulanır) ile farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet:

Tenofovir ve emtrisitabin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir.

Etnik yapı:

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

Pediyatrik popülasyon:

Emtrisitabin/tenofovir disoproksil ile çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Tenofovirin kararlı durum farmakokinetiği, vücut ağırlığı ≥ 35 kg olan HIV-1 ile enfekte 8 adolesan hastada (12 ila <18 yaş) ve 2 ila <12 yaş arası 23 HIV-1 ile enfekte çocukta değerlendirilmiştir. Günlük oral dozda 245 mg tenofovir disoproksil veya maksimum 245 mg'a kadar 6,5 mg/kg vücut ağırlığı tenofovir disoproksil alan bu pediyatrik hastalarda elde edilen tenofovir maruziyeti, günde bir kez 245 mg tenofovir disoproksil alan yetişkinlerde elde edilen maruziyetlere benzer olmuştur. Tenofovir disoproksil ile 2 yaşın altındaki çocuklarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Genel olarak, emtrisitabinin bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda (4 aylıktan 18 yaşına kadar) farmakokinetiği yetişkinlerde görülenlere benzerdir.

Emtrisitabin ve tenofovirin (tenofovir disoproksil olarak verilir) farmakokinetiklerinin, HIV-1 ile enfekte adolesanlarda ve yetişkinlerde emtrisitabin ve tenofovirin benzer maruziyetlerine ve HIV-1 ile enfekte olan ve olmayan yetişkinlerde emtrisitabin ve tenofovirin benzer maruziyetlerine

dayanarak HIV-1 enfeksiyonu olan ve olmayan adolesanlarda benzer olması beklenmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda ayrı preparatların birlikte uygulanmasının veya emtrisitabin/tenofovir disoproksil olarak uygulamanın ardından emtrisitabin ve tenofovir için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. Tenofovirin ve emtrisitabinin farmakokinetik parametreleri temel olarak, değişen derecelerde renal bozukluğu olan HIV ile enfekte olmayan hastalara tek doz emtrisitabin 200 mg veya tenofovir disoproksil 245 mg uygulamasının ardından belirlenmiştir. Renal bozukluğun derecesi başlangıçtaki kreatinin klerensine (CrCl) göre tanımlanmıştır (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).

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) Nanogram •sa/mL'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3.064 (%30) Nanogram •sa/mL, 6.009 (%42) Nanogram •sa/mL ve 15.985 (%45) Nanogram •sa/mL'ye yükselmiştir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda emtrisitabin/tenofovir disoproksil için artan doz aralığının, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek pik plazma konsantrasyonlarına ve daha düşük C_{min} seviyelerine yol açması beklenmektedir. Bunun klinik etkileri bilinmemektedir.

Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, diyaliz arasında ilaç maruziyetleri emtrisitabinin 72 saat sonra 53 (%19) mikrogram.sa/ mL'ye ve tenofovirin 48 saat sonrasında 42.857 (%29) Nanogram.sa/ mL'ye yükselmesine neden olmuştur.

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 /dk olan ve günde bir kez doz alan hastalardan oluşan bir alt grubun tenofovir maruziyetinde 2-4 kat artış ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme görülmüştür.

Renal yetmezliği olan pediyatrik hastalarda emtrisitabin ve tenofovirin (tenofovir disoproksil olarak verilir) farmakokinetiği çalışılmamıştır. Doz tavsiyesinde bulunmak için hiçbir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği: SİDATRIA'nın 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 245 mg tek dozunun, Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan karaciğer bozukluğunun değişen derecelerindeki non-HIV enfekte hastalara uygulanmasından sonra belirlenmiştir. Tenofovirin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önemli oranda değişmemiştir, bu durum, bu hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymaktadır. Normal hastalarda tenofovirin ortalama (CV %'si) C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 223 (%34,8) Nanogram /mL ve 2.050 (%50,8) Nanogram .saat/ mL'dir; bu değerler, orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46,0) Nanogram /mL ve 2.310 (%43,5) Nanogram saat-/mL ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 305 (%24,8) Nanogram /mL ve 2.740 (%44,0) Nanogram.saat/ mL'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Emtrisitabin:

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksiste, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı emtrisitabin verilen insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tenofovir disoproksil:

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 dozlamının ardından 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.

Genotoksiste 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 karsinojenisite çalışmalarında sadece farelerde uygulanan aşırı yüksek dozda düşük insidanda 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

alışmalarında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

Emtrisitabin ile tenofovir disoproksilin kombinasyonu:

Bu iki bileşenin kombinasyonuyla yapılan bir aylık genotoksisite ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, bileşenlerle ayrı ayrı yapılan çalışmalara kıyasla toksikolojik etkilerde kötüleşme bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:

Mikrokristalize Selüloz (Vivapur Tip 101)

Kroskarmelloz Sodyum

Koloidal Susuz Silika (Aerosil 200)

Talk

Magnezyum Stearat

Film kaplama bileşenleri:

Opadry II Mavi 85F30675 (%40.00 Polivinil Alkol-Kısmi Hidrolize, %20.00 Titanyum Dioksit, %20.20 Polietilen Glikol/Makrogol, %14.80 Talk, %5 FD&C Mavi #2 /Indigo Karmen Alüminyum Lake'den oluşan hazır bir karışımdır.)

6.2 Geçimsizlikler

Yok.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayın. Nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklayın. Şişeyi sıkıca kapalı tutun.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı bir kapağı ve silika jel nem çekicisi bulunan ve 30 film kaplı tablet içeren HDPE şişe.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/337

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 05.04.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-