

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 sodyum: 100 mg

Diğer 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

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinler: Önerilen doz, günde bir kez ağız yolundan alınan bir tablettir. Tenofovirin absorpsiyonunu optimize etmek için Sidatria'nın yemekle birlikte alınması önerilir. Hafif bir öğün dahi kombinasyon tablettten tenofovirin absorpsiyonunu iyileştirir (bkz. bölüm 5.2).

SİDATRİA bileşenlerinden biriyle tedavinin kesilmesinin gerektiği veya doz modifikasyonunun gerektiği durumlarda, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın ayrı preparatları kullanılabilir. Lütfen bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

SİDATRİA tablet günde bir kez yiyeceklerle beraber ağız yoluyla kullanılır. 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 yemekle birlikte almalı ve normal dozlamaya devam etmelidir. Hastanın SİDATRİA dozunu unutmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaşıyorsa, hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlamaya 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 itrah yoluyla elimine edilir ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda emtrisitabin ve tenofovire maruziyet artar. Orta ve şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 50 ml/dk) olan hastalarda SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili veriler sınırlıdır ve hafif böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk) için uzun süreli güvenlilik verisi değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, böbrek bozukluğu olan hastalarda SİDATRİA yalnızca tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.4). Kreatinin klerensi 30 ile 49 mL/dk aralığında olan hastalarda, dozlam aralığı ayarlamalarının yapılması önerilir. Bu doz ayarlamaları, klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır ve bu hastalarda tedaviye verilen klinik cevabın yakından izlenmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk): Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda günde bir kez emtrisitabin/tenofovir disoproksil uygulanmasının uygun olduğunu destekler (bkz. bölüm 4.4).

Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-49 ml/dk): Her 48 saatte bir SİDATRİA alımı önerilir, bu öneri değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan HIV ile enfekte olmamış hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat için tek doz farmakokinetik verilerin modellenmesine dayanır (bkz. bölüm 4.4).

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

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİDATRİA ve emtrisitabinin farmakokinetiği incelenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir; bu hastalarda tenofovir disoproksil fumarat için doz ayarlamasına gerek yoktur. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİDATRİA için doz ayarlamasına gerek duyulması pek olası değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

HIV ve Hepatit B virüsü (HBV) ko-enfeksiyonu olan hastalarda SİDATRİA tedavisi kesilirse, hastalar, hepatitin alevlendiğine dair kanıt açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar: 65 yaşın üzerindeki hastalar için bir doz önerisinde bulunulmasını gerektirecek herhangi bir veri yoktur. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği kanıtı bulunmadığı sürece, yetişkinler için önerilen günlük dozda ayarlama yapılmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4).

Ancak yaşlılarda, böbrek işlevlerinin azalma olasılığı fazla olduğu için, yaşlı hastaların SİDATRİA ile tedavisi sırasında bu açıdan dikkat edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SİDATRİA, tenofovir disoproksil (fumarat olarak), emtrisitabin veya lamivudin gibi diğer sitidin analogları içeren başka tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4,5). SİDATRİA adefovir dipivoksil ile beraber kullanılmamalıdır.

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

Üçlü nükleozid tedavisi: Tenofovir disoproksil fumarat, günde tek doz rejimi halinde lamivudin ve abakavirin yanı sıra lamivudin ve didanozinle de kombine edildiğinde, yüksek oranda virolojik 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.

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

HIV bulaşı: **Antiretroviral tedaviyle etkili viral süpresyonun HIV'in cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmakla birlikte, kalan risk yine de dışlanamaz.**

Bulaşı önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmalıdır.

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

SİDATRİA tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda kreatinin klerensinin hesaplanması ve böbrek fonksiyonunun da (kreatinin klerensi ve serum fosfat) renal risk faktörü taşımayan hastalarda tedaviden 2-4 hafta sonra, ardından her üç ayda bir ve sonrasında her 3-6 ayda bir izlenmesi önerilir. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, daha önce adefovir dipivoksil tedavisi alırken böbrek sorunları yaşayanlar dahil, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesine dikkat edilmelidir.

Hemodiyaliz hastaları dâhil, böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 80 ml/dk) olan hastalar: Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 ml/dk) 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 fumarat 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).

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.

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 fumarat ile tedavi edilen ve böbrek işlev bozukluğu risk faktörleri bulunan 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 fumarat alan hastalarda böbrek yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda

böbrek işlevlerinin yakından izlenmesi gereklidir (bkz. bölüm 4.5), Böbrek risk faktörleri bulunan hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın takviyeli bir proteaz inhibitörüyle birlikte uygulanması dikkatle değerlendirilmelidir.

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

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

Kemik anormallikleri (seyrek şekilde kırıklara katkıda bulunan) proksimal renal tübülolojiyle ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.8). Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

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

Hekimler, HBV ko-enfekte olmuş hastalarda HIV enfeksiyonunun optimal tedavisi için mevcut HIV tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır.

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

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi açısından SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği, belirlenmemiştir. Emtrisitabin ve tenofovir, farmakodinamik çalışmalarda HBV'ye karşı ayrı ayrı ve kombinasyon halinde aktivite sergilemiştir (bkz. bölüm 5.1). Sınırlı klinik deneyim, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumaratın, HIV enfeksiyonunu kontrol etmek için anti-retroviral kombinasyon tedavisi kullanıldığında anti-HBV aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir.

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

Karaciğer hastalığı: Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, SİDATRİA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİDATRİA ve emtrisitabinin farmakokinetiği incelenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği

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

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, combine 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 durdurulması düşünülmelidir.

Lipodistrofi: KART (Kombine Anti-Retroviral Tedavi), HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olayların uzun vadede sonuçları şu anda bilinmemektedir. Bu durumun mekanizması hakkındaki bilgi eksiktir. Viseral lipomatoz ile proteaz inhibitörleri ve lipoatrofi ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri arasında bir bağlantı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Lipodistrofi riskinin yüksek olması, ilerlemiş yaş gibi bireysel faktörlere, uzun süreli antiretroviral tedavi gibi ilaca bağlı faktörlere ve metabolik bozukluklara bağlı olabilir. Klinik inceleme, yağın yeniden dağılımına ilişkin fiziksel belirtilere yönelik değerlendirmeyi içermelidir. Açlık serum lipitleri ve kan şekerinin ölçümüne dikkat edilmelidir. Lipit bozuklukları, klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

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

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

İmmün Reaktivasyon Sendromu: 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 jiroveci* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca, immün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı gibi) meydana geldiği bildirilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

Hepatit B virüsü koenfeksiyonlu HIV ile enfekte hastalarda antiretroviral tedavinin başlanmasının ardından immün reaktivasyon sendromuyla ilişkili akut hepatit alevlenmeleri görülebilir.

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.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

Eşzamanlı kullanımın önerilmediği durumlarda:

Emtrisitabine benzerliklerinden dolayı, SİDATRİA lamivudin gibi sitidin analoglarıyla eş zamanlı kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

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

SİDATRİA, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Didanozin: SİDATRİA'nın didanozin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve tablo 1).

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

Yakın zamanda veya eşzamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda 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 bileşenleri ile proteaz inhibitörleri ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 1’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 1: SİDATRİA’nın tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri AUC, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil fumarat 300 mg)
ANTI-ENFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
Proteaz inhibitörleri		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: EAA: ↓ %25 (↓ 42 ila ↓ 3) C _{maks} : ↓ %28 (↓ 50 ila ↑ 5) C _{min} : ↓ %26 (↓ 46 ila ↑ 10) Tenofovir: EAA: ↑ %37 C _{maks} : ↑ %34 C _{min} : ↑ %29	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 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).
Daninavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil fumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: EAA: ↓ %32 (↓25 ila ↓38) C _{maks} : ↔ C _{min} : ↓ %51 (↓37 ila ↑66)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri AUC, C _{maks} , C _{min} değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa %90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	SİDATRİA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil fumarat 300 mg)
Lopinavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
NRTI'ler		
Didanozin/Tenofovir disoproksil fumarat	Tenofovir disoproksil fumarat ile didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olur; bu da didanozine bağlı advers reaksiyon riskini artırabilir. Bazen ölümcül olan pankreatit ve laktik asidoz olayları seyrek olarak rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat 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 fumarat tedavisiyle birlikte uygulanan 250 mg'lık düşürülmüş didanozin dozajı, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için test edilen birkaç kombinasyonda yüksek oranda virolojik başarısızlık raporlarıyla ilişkilendirilmiştir.	SİDATRİA ile didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
Didanozin/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	

Diğer tıbbi ürünler ile yürütülen çalışmalar

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

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

Tenofovir disoproksil fumarat: Lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir veya sakonavirin (etkililiği artırılmış ritonavir), metadon, ribavirin, rifampisin, adefovir dipivoksil ya da hormonal kontraseptif norgestimat/etinil östradiolün tenofovir disoproksil fumaratla birlikte uygulanması, klinik olarak ilgili herhangi bir farmakokinetik etkileşimle sonuçlanmamıştır.

Takrolimusun Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte uygulanması klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakokinetik etkileşimle sonuçlanmamıştır.

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 makul miktarda veri (300 ile 1000 arasında gebelik sonucu) emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat ile ilgili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

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

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

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 disoproksil fumaratın fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

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

Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda nadir böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu ve bazen kemik anormalliklerine neden olan (seyrek şekilde kırıklara katkıda bulunan) proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) bildirilmiştir. SİDATRİA alan hastalarda böbrek işlevlerinin izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Lipodistrofi, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabinle ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Tenofovir disoproksil fumaratın didanozin ile birlikte kullanımı yüksek riskte advers olaya neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5). Bazen ölümcül olan nadir pankreatit ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda SİDATRİA tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmeyle ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Tablolanmış güvenlilik profili özeti

Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, SİDATRİA'nın bileşenleriyle en azından muhtemelen, ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, aşağıda Tablo 2'de vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Sıklıklar, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın değil ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) veya izole raporlar dahil çok seyrek ($< 1/10.000$) veya bilinmiyor olarak tanımlanmaktadır (pazarlama sonrası güvenilirlik gözetimi yoluyla tanımlanmıştır ve mevcut verilerden sıklık tahmin edilememektedir).

Tablo 2: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanılarak Emtrisitabin/Tenofovir Disoproksil Fumarat'ın ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir disoproksil fumarat
<i>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:</i>		
Yaygın:	nötropeni	
Yaygın değil:	Anemi ²	
<i>Bağırsıklık sistemi bozuklukları:</i>		
Yaygın:	alerjik reaksiyon	
<i>Metabolizma ve beslenme bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:		Hipofosfatemi ¹
Yaygın:	hiperglisemi, hipertrigliseridemi	
Yaygın değil:		Hipokalemi ¹
Seyrek:		laktik asidoz
<i>Psikiyatrik bozukluklar:</i>		
Yaygın:	uykusuzluk, anormal rüyalar	

<i>Sinir sistemi bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:	baş ağrısı	sersemlik hali
Yaygın:	sersemlik hali	baş ağrısı
<i>Gastrointestinal bozukluklar:</i>		
Çok yaygın:	ishal, bulantı	ishal, kusma, bulantı
Yaygın:	pankreatik amilaz artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış, kusma, karın ağrısı, dispepsi	karın ağrısı, karında şişkinlik
Yaygın değil:		pankreatit
<i>Hepatobiliyer bozukluklar:</i>		
Yaygın:	serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde ve/veya serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, hiperbilirubinemi	transaminazlarda artış
Seyrek:		Hepatosteatoz, hepatit
<i>Deri bozuklukları ve derialtı doku bozukluklar:</i>		
Çok yaygın:		döküntü
Yaygın:	vezikülobüllöz döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü, pruritus, ürtiker, cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) ²	
Yaygın değil	Anjiyoödem ³	
Seyrek:		anjiyoödem
<i>Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları:</i>		
Çok yaygın:	kreatin kinazda artış	
Yaygın değil:		Rabdomiyoliz ¹ , kas zayıflığı
Seyrek:		osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur) ^{1,3} , miyopati
<i>Böbrek ve idrar yolu bozukluklar:</i>		
Yaygın değil:		kreatininde artış, proteinüri
Seyrek:		böbrek yetmezliği (akut ve kronik), akut tübüler nekroz, Fanconi sendromu dahil proksimal renal tübülopati, nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) ³ , nefrojenik diabetes insipidus

<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları:</i>		
Çok yaygın:		asteni
Yaygın:	ağrı, asteni	

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

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

³ Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetim sürecinde tanımlanmıştır ancak emtrisitabin için yetişkinlerdeki randomize kontrollü klinik çalışmalarda veya pediatrik HIV klinik çalışmalarında veya tenofovir disoproskil fumarata ilişkin randomize kontrollü klinik çalışmalarda veya tenofovir disoproskil fumarat genişletilmiş erişim programında gözlenmemiştir. Sıklık kategorisi. randomize kontrollü klinik çalışmalarda emtrisitabine maruz kalan (n = 1563) veya randomize kontrollü klinik çalışmalarda ve genişletilmiş erişim programında tenofovir disoproskil fumarata maruz kalan toplam hasta sayısına (n = 7319) dayalı bir istatistiksel hesaplamadan tahmin edilmiştir.

Seçilmiş advers olayların açıklamaları

Böbrek bozukluğu: Emtrisitabin/tenofovir disoproskil böbrek hasarına neden olabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Tenofovir disoproskil fumarat kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı hastalarda kreatin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproskil fumarat 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 disoproskil fumarat kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmeme riski yüksektir (bkz. bölüm 4.4).

Didanozinle etkileşim: Didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olarak didanozine bağlı advers olay riskini arttırabileceği için, tenofovir disoproskil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5). Bazen ölümcül olan nadir pankreatit ve laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir.

Lipidler, lipodistrofi ve metabolik anormallikler: KART, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

İmmün Reaktivasyon Sendromu: AKART, başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca, otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı gibi) bildirilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

18 yaş altı çocuklarda güvenilirlikle ilgili veriler yetersizdir. SİDATRİA'nın bu popülasyonda kullanımını önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon: SİDATRİA 65 yaş üstü hastalarda incelenmemiştir.

Ancak yaşlılarda, böbrek işlevlerinin azalma olasılığı fazla olduğu için, yaşlı hastaların SİDATRİA ile tedavisi sırasında bu açıdan dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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 antiviral; HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar
ATC kodu: J05AR03

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler: Emtrisitabin, sitidinin bir nükleozid analogudur. Tenofovir disoprosil fumarat *in vivo* olarak adenosin monofosfatın bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan tenofovir'e dönüştürülür. Tenofovir ve emtrisitabin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve HPV 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: 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, zalsitabin ve zidovudine duyarlılıklarını kaybetmemişlerdir. K65R mutasyonu abakavir veya didanozin ile de seçilebilir ve bu ajanlara ek olarak lamivudin, emtrisitabin ve tenofovir duyarlılıkta azalmayla sonuçlanabilir. Tenofovir disoprosil fumarat, K65R mutasyonuna sahip HIV-1 hastalarında kullanılmamalıdır. Ayrıca, tenofovir tarafından HIV-1 revers transkriptazında bir K70E substitüsyonu seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovir'e 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 disoprosil fumarata azalan duyarlılık göstermiştir.

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

- M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan analiz edilen izolatların 2/19'sinde (%10.5) ve lamivudin/zidovudin/efavirenz grubundan analiz edilen izolatların 10/29'unda (%34.5) gelişmiştir (p değeri < 0.05, tüm hastalar arasında emtrisitabin+tenofovir disoprosil fumarat grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher tam olasılık testi).
- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R veya K70E mutasyonu yoktur.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak K103N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat/efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (%68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'ünde (%72) gelişmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik: Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934) daha önce antiretroviral tedavi almamış, HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar günde bir kez emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenz (n=255) rejimi veya günde iki kez uygulanan lamivudin ve zidovudinin sabit bir kombinasyonu (COMBIVIR) ile günde bir kez efavirenz (n=254) almıştır. Emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat grubundaki hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin/tenofovir 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 etkinlik sonlanım noktası, 48 hafta sonunda 400 kopya/ml'den az, doğrulanmış HIV-1 RNA konsantrasyonlarının elde edilmesi ve korunmasıdır. 144 hafta sonunda ikincil etkinlik analizleri 400 veya 50 kopya/ml'den az HIV-1 RNA konsantrasyonları olan hastaların yüzdesini ve CD4 hücre sayımında başlangıca göre değişimi içermiştir.

48. hafta birincil sonlanım noktası verileri, Tablo 3'te gösterildiği gibi, efavirenzle sabit lamivudin ve zidovudin (COMBIVIR) kombinasyonuna kıyasla, emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenzin kombinasyon tedavisinin daha üstün antiviral etkinlik sağladığını göstermiştir. 144. hafta ikincil sonlanım noktası verileri de Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenzin HIV-1 enfeksiyonlu, daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalara uygulandığı GS-01-934 çalışmasından alınan 48 ve 144 haftalık etkililik verileri

	GS-01-934 48 hafta boyunca tedavi		GS-01-934 144 hafta boyunca tedavi	
	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil fumarat+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopya/ml (TLOVR)	%84 (206/244)	%73 (177/243)	%71 (161/227)	%58 (133/229)
<i>p</i> 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)
<i>p</i> 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

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

* Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat ve efavirenz alan hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar emtrisitabin/tenofovir disoproksil 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 fumarat ve emtrisitabin ile tedavi edilmiştir. 48. haftada, hastaların %70'i ve %64'ü, sırasıyla günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle 50 kopya/ml'den az HIV-1 RNA göstermiştir. CD4 hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişiklikler, günde bir kez ve iki kez lopinavir/ritonavir rejimleriyle sırasıyla +185 hücre/mm³ ve +196 hücre/mm³ olmuştur.

HIV ve HBV ile ko-enfekte olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, tenofovir disoproksil fumarat veya emtrisitabin ile kombine antiretroviral tedavisinin, HIV enfeksiyonunu kontrol ettiğini ve HBV DNA'da (sırasıyla 3 log₁₀ azalma ya da 4'den 5'e log₁₀ azalma) bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (bkz.bölüm 4.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Absorpsiyon:

Bir emtrisitabin/tenofovir disoproksil film kaplı tabletin, bir emtrisitabin 200 mg sert kapsül ve bir tenofovir disoproksil fumarat 245 mg film kaplı tablet ile biyoeşdeğerliği aç sağlıklı gönüllülere tek doz uygulamanın ardından belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere oral emtrisitabin/tenofovir disoproksil uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin hızla emilir ve tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir'e 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 fumarat veya emtrisitabinin oral uygulamasından sonra, tenofovir ve emtrisitabin vücutta yaygın olarak dağılır. Emtrisitabinin *in vitro* olarak plazma proteinlerine bağlanması %4'ün altındadır ve 0.02 ila 200 mikrogram/ml aralığındaki konsantrasyonda bağımsızdır. 0.01 ila 25 mikrogram/ml tenofovir konsantrasyonu aralığında tenofovirin, plazma veya serum proteinine *in vitro* protein bağlanması sırasıyla %0.7 ve %7.2'den daha azdır.

Biyotransformasyon: Emtrisitabin metabolizması sınırlıdır. Emtrisitabinin biyotransformasyonu, 3'-sülfoksit diastereomerler (dozun yaklaşık %9'u) ve 2'-O-glukuronit oluşturmak üzere glukuronik asitle konjugasyonunu (dozun yaklaşık %4'ü) içerir. *In vitro* çalışmalarda, tenofovir disoprosil fumaratın ve tenofovirin CYP450 enzimlerinin substratları olmadığı belirlenmiştir. Emtrisitabin ve tenofovir, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir. Ayrıca, emtrisitabin glukuronidasyondan sorumlu enzim olan üridin-5'-difosfolukuronil 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/dak'tır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir.

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

Tenofovirin görünen klerensi ortalama yaklaşık 307 ml/dk'dır. Renal klerensin ise yaklaşık 210 ml/dak olduğu tahmin edilmektedir ve glomerüler filtrasyon hızından fazladır. Bu da aktif tübüler sekresyonun tenofovir eliminasyonunun önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Oral uygulamadan sonra, tenofovirin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki yaşlılarda 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 farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

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

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

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

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

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

Emtrisitabin/tenofovir disoproksil'in doz aralığının kreatinin klerensi 30 ila 49 ml/dak arasında olan hastalarda değiştirilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2). Emtrisitabin/tenofovir disoproksil, 30 ml/dak'tan az $CrCl$ 'ye sahip hastalar veya hemodiyaliz alan hastalara uygun değildir (bkz. bölüm 4.2).

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

Karaciğer yetmezliği: SİDATRIA'nın farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİDATRIA için bir doz ayarlamasının gerekli olması olasıdır.

Emtrisitabinin farmakokinetiği, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan non-HBV enfekte hastalarda incelenmemiştir. Genel olarak, HBV ile enfekte hastalarda emtrisitabinin farmakokinetiği, sağlıklı hastalardaki ve HIV'le enfekte hastalardakilerle benzerdir.

Tenofovir disoproksil fumarat 245 mg tek dozunun, Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan karaciğer bozukluğunun değişen derecelerindeki non-HIV enfekte hastalara uygulanmasından sonra belirlenmiştir. Tenofovirin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önemli oranda değişmemiştir, bu durum, bu hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymaktadır. Normal hastalarda tenofovirin ortalama (CV %'si) C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 223 (%34.8) ng/ml ve 2,050 (%50.8) ng.saat/ml'dir; bu değerler, orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46.0) ng/ml ve 2,310 (%43.5) ng.saat/ml ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 305 (%24.8) ng/ml ve 2,740 (%44.0) ng.saat/ml'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Tenofovir disoproksil fumarat: Tenofovir disoproksil fumarat üzerine klinik dışı güvenlilik

farmakolojisi çalışmaları insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik maruziyet düzeylerine eşit veya daha yüksek ve klinik kullanımla ilgili olabilecek maruziyet düzeylerinde sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yapılan tekrarlı doz çalışmalarında böbrek ve kemik toksisitesi ve serum fosfat konsantrasyonunda bir azalma görülmüştür. Kemik toksisitesi tanısı osteomalazi (maymunlarda) ve kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma (sıçanlar ve köpekler) ile koyulmuştur. Genç yetişkin sıçanlar ve köpeklerde kemik toksisitesi pediatrik veya yetişkin hastalardaki maruziyetin ≥ 5 katı maruziyetlerde meydana gelmiştir; kemik toksisitesi juvenil enfekte maymunlarda subkütan dozlamadan sonra çok yüksek maruziyetlerde (hastalardaki maruziyetin ≥ 40 katı) meydana gelmiştir. Sıçan ve maymun çalışmalarındaki bulgular, BMD'de potansiyel sekonder azalma ile birlikte fosfatın bağırsak absorpsiyonunda maddeyle ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir.

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

Sıçanlar ve farelerde oral karsinogenisite 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 çalışmalarında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil fumarat yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

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

6. FARMASÖTİK 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

6.2 Geçimsizlikler

Yok.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin 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

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/337

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ