

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız: Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESCOVY® 200 mg/10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin Maddeler:

Her film kaplı tablet 200 mg emtrisitabine ve 10 mg tenofovir alafenamide eşdeğer tenofovir alafenamid fumarat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 28 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASOTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "210" yazan, 12.5 mm x 6.4 mm boyutunda, gri renkte, dikdörtgen şekilli, film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DESCOVY, diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde yetişkin ve adolesanlardaki (vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri) insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

*Yetişkin ve vücut ağırlığı en az 35 kg olan 12 yaş ve üzeri adolesanlar*

Günde bir kez yemekle veya aç karnına oral yoldan alınır.

DESCOVY, Tablo 1'de gösterildiği şekilde uygulanmalıdır.

**Tablo 1: HIV tedavi rejiminde üçüncü ajana göre DESCOVY dozu**

<b>DESCOVY dozu</b>	<b>HIV tedavi rejiminde üçüncü ajan (Bkz. Bölüm 4.5)</b>
DESCOVY 200/10mg günde bir kez	Ritonavir veya kobisistat ile atazanavir Ritonavir veya kobisistat ile darunavir <sup>1</sup> Ritonavir ile lopinavir
DESCOVY 200/25mg günde bir kez	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

<sup>1</sup> Sabit doz kombinasyonu olarak uygulanan DESCOVY 200mg/10mg'ın 800mg darunavir ve 150mg kobisistat ile kullanımı tedavi deneyimi olmayan hastalarda çalışılmıştır, bakınız Bölüm 5.1.

#### *Unutulan dozlar*

Hasta bir DESCOVY dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 18 saat içindeyse DESCOVY'yi en kısa sürede almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. Hastanın DESCOVY dozunu unutmasından bu yana 18 saatten fazla zaman geçmişse, hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Eğer hasta DESCOVY'yi aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa, başka bir tablet alınmalıdır.

#### **Uygulama şekli**

Ağız yolu ile alınır.

DESCOVY günde bir kez gıdayla birlikte veya aç karnına oral yoldan alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Tadı acı olduğundan, film kaplı tablet çiğnenmemeli ya da ezilmemeli ya da bölünmemelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği**

Tahmini kreatinin klerensi (CrCl)  $\geq 30$  mL/dakika olan yetişkin veya adolesanlarda (vücut ağırlığı en az 35 kg olan en az 12 yaşındaki) DESCOVY doz ayarlamasına gerek duyulmaz.

Tahmini CrCl değeri tedavi sırasında 30 mL/dak altına düşen hastalarda DESCOVY kesilmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl  $< 15$  mL/dak) ve hemodiyalize giren yetişkinlerde DESCOVY için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir; bununla birlikte, bu hastalarda DESCOVY genel olarak kullanılmamalıdır ancak potansiyel faydaları potansiyel risklerden üstün olursa kullanılabilir (Bkz. Bölümler 4.4 ve 5.2). Hemodiyaliz günlerinde, DESCOVY hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır.

DESCOVY'nin güvenliliği tahmini CrCl  $\geq$  15 mL/dak ve  $<$  30 (mL/dak) veya  $<$  15 (mL/dak) olan ve kronik hemodiyalize girmeyen hastalarda belirlenmediğinden, DESCOVY bu popülasyonlarda kullanılmamalıdır.

Son evde böbrek hastalığı olan 18 yaşından küçük çocuklarda bu önerilerde bulunmak için herhangi bir veri mevcut değildir.

#### **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda DESCOVY için doz ayarlaması yapılması gerekmez.

#### **Pediyatrik popülasyon**

12 yaşından daha küçük veya vücut ağırlığı 35 kg'dan az olan çocuklarda DESCOVY'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri mevcut değildir.

#### **Geriatrik popülasyon**

Yaşlı hastalarda DESCOVY doz ayarlamasına gerek duyulmaz (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Antiretroviral tedavilerle yapılan etkin viral süpresyonun cinsel temasla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmasına rağmen, rezidüel bir risk göz ardı edilemez. HIV'in bulaşmasını önlemek için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmaya devam edilmelidir.

#### **HIV ve hepatit B veya C virüsü ko-enfeksiyonu olan hastalar**

Antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altındadır.

HIV-1 ve hepatit C (HCV) ile koenfekte olan hastalarda DESCOVY'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Tenofovir alafenamid hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkindir. HIV ve HBV koenfekte olan hastalarda DESCOVY tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir. DESCOVY'yi bırakan, HIV ve HBV koenfekte olan hastalar, tedavinin durdurulmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi açısından yakından izlenmelidir.

#### **Karaciğer hastalığı**

Altta yatan anlamlı karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, DESCOVY'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kronik etkin hepatit dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) sırasında, karaciğer fonksiyonu anormalliklerinin sıklığında artış görülmektedir ve bu durum standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme kanıtı varsa, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

### Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda artış ve kan lipidleri ve glikoz düzeylerinde yükselme gerçekleşebilir. Bu gibi değişiklikler hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağlı olabilir. Lipidler için, bazı durumlarda, tedavi etkisinin bulunduğu dair kanıt varken, vücut ağırlığı artışı için, bunu herhangi bir belirli tedaviyle ilişkilendiren güçlü bir kanıt yoktur. Kan lipidleri ve glikozun izlemesi için belirlenmiş HIV tedavisi kılavuzları referans alınmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

### *In utero* maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleoz(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *In utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon vakaları bildirilmiştir; bunlar büyük çoğunlukla zidovudin içeren rejimlerle tedaviyi ilgilendirmektedir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglara *in utero* maruz kalan ve etiyolojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulgular, özellikle nörolojik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımıyla ilişkili geçerli, ulusal öneri kılavuzlarını etkilemez.

### İmmün reaktivasyon sendromu

CART'nin uygulamaya koyulması sırasında, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, CART'nin başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

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

### HIV-1 barındıran mutasyonları olan hastalar

K65R mutasyonunu barındıran daha önce antiretroviral almış HIV-1 olan hastalarda DESCOPY kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

### Üçlü nükleozid tedavisi

Tenofovir disoproksil fumarat günde bir kez uygulama rejimi ile lamivudin ve didanozinin yanı sıra lamivudin ve abakavir ile de birleştirildiğinde yüksek oranda virolojik başarısızlık ve erken aşamada direnç ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, eğer DESCOPY üçüncü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa aynı sorunlarla karşılaşılabilir.

### Fırsatçı enfeksiyonlar

DESCOVY veya herhangi bir başka antiretroviral tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonları gelişmeye devam edebilir; bu nedenle, bu hastalar HIV ile ilgili hastalığı olan hastaların tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

### Osteonekroz

Etiyolojinin birden çok faktöre bağlı olduğu (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) düşünülse de osteonekroz olguları özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya CART'ye uzun süreli maruziyet bulunan hastalarda bildirilmiştir. Hastalara eklemde sızı ve ağrı, eklemde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi tavsiye almaları önerilmelidir.

### Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid ile dozlama nedeniyle düşük düzeylerde tenofovire kronik maruziyet sonucu potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 5.3).

DESCOVY ile tedaviye başlanırken ya da başlamadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve klinik açıda gerekli görülürse, tüm hastalarda tedavi süresince de izlenmesi önerilir. Böbrek fonksiyonunda belirgin azalma olan ya da proksimal renal tübülöpato kanıtı bulunan hastalarda DESCOVY tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

### Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalar

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren yetişkinlerde DESCOVY genel olarak kullanılmamalıdır fakat potansiyel faydaları potansiyel risklerden üstün olursa kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet olarak emtrisitabin + tenofovir alafenamidin (E/C/F/TAF) araştırıldığı bir çalışmada 48 haftaya kadar etkililik korunmuş fakat emtrisitabin maruziyeti böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur. Saptanmış bir güvenlik sorunu olmasa da yüksek emtrisitabin maruziyetinin sonuçları halen belirsizdir (Bkz. Bölümler 4.8 ve 5.2).

### Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

Bazı antikonvülsanlar (örn. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ve fenitoin), antimikobakteriyeller (örn. rifampisin, rifabutin, rifapentin), sarı kantaron ve atazanavir, lopinavir ve darunavir dışındaki HIV proteaz inhibitörleri (PI'lar) ile birlikte DESCOVY uygulanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

DESCOVY, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil (fumarat olarak), emtrisitabin, lamuvidin ve adefovir dipivoksil içeren ilaçlar ile eş zamanlı kullanılmamalıdır.

### Laktik asidoz / Steatozla birlikte şiddetli hepatomegali

DESCOVY'nin bir bileşeni olan emtrisitabin ve tenofovir'in başka bir ön ilacı olan tenofovir DF dahil olmak üzere nükleosit analogların tek başına ya da diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanımıyla ölümcül vakalar da dahil, laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali bildirilmiştir. Laktik asidoz veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında bile hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren bütün hastalarda DESCOVY ile tedaviye ara verilmesi gerekir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

DESCOVY, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil (fumarat olarak), emtrisitabin, lamivudin veya adefovir dipivoksil içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

##### Emtrisitabin

*In vitro* ve klinik farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları, diğer tıbbi ürünlerle emtrisitabin içeren CYP aracılı etkileşimlerin potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir.

Aktif tübüler sekresyon ile elimine olan tıbbi ürünlerle emtrisitabinin birlikte uygulanması, emtrisitabin ve/veya birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünün konsantrasyonlarını artırabilir. Böbrek fonksiyonunu azaltan tıbbi ürünler emtrisitabinin konsantrasyonlarını artırabilir.

##### Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid, P glikoprotein (P gp) ve göğüs kanseri direnç proteini (BCRP) ile taşınmaktadır. P-gp ve BCRP aktivitesini güçlü bir şekilde etkileyen tıbbi ürünler tenofovir alafenamid absorpsiyonunda değişimlere neden olabilir. P-gP aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin (örn., rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) tenofovir alafenamidin absorpsiyonunu azaltması beklenmektedir; bu durum tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarında düşüşe yol açarak DESCOVY'nin terapötik etkisinin kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir. DESCOVY'nin P gp ve BCRP aktivitesini inhibe eden diğer tıbbi ürünlerle (örn., kobisistat, ritonavir, siklosporin) birlikte uygulanması, tenofovir alafenamidin absorpsiyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırabilir. *In vitro* çalışma verilerine göre tenofovir alafenamid ile ksantin oksidaz inhibitörlerinin (örn. febüksostat) birlikte uygulamasının tenofovir *in vivo* sistemik maruziyeti artırması beklenmemektedir.

Tenofovir alafenamid *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'nın inhibitörü değildir. CYP3A'nın inhibitörü veya indükleyicisi değildir. Tenofovir alafenamid *in vitro* OATP1B1 and OATP1B3'ün bir substratıdır. Tenofovir alafenamidin vücutta dağılımı, OATP1B1 ve OATP1B3 aktivitesi tarafından etkilenebilir.

##### Diğer etkileşimler

Tenofovir alafenamid *in vitro* insan üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1'in inhibitörü değildir. Tenofovir alafenamidin diğer UGT enzimlerinin inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir. Emtrisitabin spesifik olmayan bir UGT substratının glukuronidasyon reaksiyonunu *in vitro* inhibe etmemiştir.

DESCOVY'nin bileşenleri ile potansiyel olarak birlikte uygulanan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 2'de sıralanmaktadır (artış “↑” ile düşüş “↓” ile değişim olmaması “↔” ile gösterilmektedir). Açıklanan etkileşimler DESCOVY'nin bileşenleriyle ayrı ajanlar olarak ve/veya kombinasyon halinde gerçekleştirilen çalışmaları temel almaktadır veya DESCOVY ile görülebilecek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleridir.

**Tablo 2: DESCOVY'nin tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

<b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün<sup>1</sup></b>	<b>Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi<sup>2</sup></b>	<b>DESCOVY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri</b>
<b>ANTI-İNFEKTİFLER</b>		
<b>Antifungaller</b>		
Ketokonazol İtrakonazol	DESCOVY bileşenlerinin ikisiyle de etkileşim araştırılmamıştır. Güçlü P-gp inhibitörleri olan ketokonazol veya itrakonazolün birlikte uygulanmasının, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir.	DESCOVY'nin önerilen dozu, günde bir defa 200/10 mg'dir.
Flukonazol İsavukonazol	DESCOVY bileşenlerinin ikisiyle de etkileşim araştırılmamıştır. Flukonazol veya isavukonazolün birlikte uygulanması, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	Eşzamanlı antiretrovirale göre DESCOVY dozu ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.2).
<b>Antimikobakteriyeller</b>		
Rifabutin Rifampisin Rifapentin	DESCOVY bileşenlerinin herhangi biriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Tümü P-gp indükleyicisi olan rifampisin, rifabutin ve rifapentinin birlikte uygulanması, tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olarak terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine yol açabilir.	DESCOVY ve rifabutin, rifampisin veya rifapentinin birlikte uygulanması önerilmez

<b>Anti-hepatit C virüsü ilaçları</b>		
<p>Ledipasvir (günde bir kez 90 mg) / sofosbuvir (günde bir kez 400 mg), emtrisitabin (günde bir kez 200 mg) / tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)<sup>3</sup></p>	<p>Ledipasvir: EAA: ↑ %79 Cmaks: ↑ %65 Cmin: ↑ %93</p> <p>Sofosbuvir: EAA: ↑ %47 Cmax: ↑ %29</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↑ %48 Cmaks: ↔ Cmin: ↑ %66</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↔</p>	<p>Ledipasvir veya sofosbuvir için doz ayarlaması gerekmez. Eşzamanlı antiretrovirale göre DESCOVY dozu ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.2).</p>
<p>Ledipasvir (günde bir kez 90 mg) / sofosbuvir (günde bir kez 400 mg), emtrisitabin (günde bir kez 200 mg) / tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg)<sup>4</sup></p>	<p>Ledipasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %32 Cmaks: ↔</p>	<p>Ledipasvir veya sofosbuvir için doz ayarlaması gerekmez. Eşzamanlı antiretrovirale göre DESCOVY dozu ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.2).</p>



<p>Sofosbuvir (400 mg günde bir kez)/ velpatasvir (100 mg günde bir kez), emtrisitabin (200 mg günde bir kez)/ tenofovir alafenamid (10 mg günde bir kez)<sup>3</sup></p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↑ %37 Cmaks: ↔</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↑ %48 Cmaks: ↔ Cmin: ↑ %58</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↑ %50 Cmaks: ↑ %30 Cmin: ↑ %60</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↓ %20</p>	<p>Sofosbuvir, velpatasvir veya voksilaprevir için doz ayarlaması gerekli değildir. Descovy dozunu eşzamanlı antiretrovirale göre uygulayın (Bkz. Bölüm 4.2).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg günde bir kez)<sup>7</sup>/ emtrisitabin (200 mg günde bir kez)/ tenofovir alafenamid (10 mg günde bir kez)<sup>3</sup></p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ %27</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↑ %43 Cmaks: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ Cmin: ↑ %46 Cmaks: ↔</p> <p>Voksilaprevir: EAA: ↑ %171 Cmin: ↑ %350 Cmaks: ↑ %92</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↓ %21</p>	

<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg günde bir kez)<sup>7</sup>/ emtrisitabin (200 mg günde bir kez) / tenofovir alafenamid (25 mg günde bir kez)<sup>4</sup></p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS- 331007: EAA: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Voksilaprevir: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ 52% Cmaks: ↑ 32%</p>	<p>Sofosbuvir, velpatasvir veya voksilaprevir için doz ayarlaması gerekli değildir. Descovy dozunu eşzamanlı antiretrovirale göre uygulayın (Bkz. Bölüm 4.2).</p>
<p><b>Antiretroviraller</b></p>		
<p><b>HIV Proteaz inhibitörleri</b></p>		
<p>Atazanavir/kobisistat (günde bir kez 300mg/150 mg), tenofovir alafenamid (10 mg)</p>	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %75 Cmaks: ↑ %80</p> <p>Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Önerilen DESCOPY dozu günde bir kez 200 / 10 mg'dır.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (günde bir kez 300/100 mg), tenofovir alafenamid (10 mg)</p>	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %91 Cmaks: ↑ %77</p> <p>Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Önerilen DESCOPY dozu günde bir kez 200 / 10 mg'dır.</p>

Darunavir/kobisistat (günde bir kez 800/150 mg), tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg) <sup>5</sup>	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ %224 C<sub>maks</sub>: ↑ %216 C<sub>min</sub>: ↑ %221</p> <p>Darunavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Önerilen DESCOVY dozu günde bir kez 200 / 10 mg'dır.
Darunavir/ritonavir (günde bir kez 800/100 mg), tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ %105 C<sub>maks</sub>: ↑ %142</p> <p>Darunavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Önerilen DESCOVY dozu günde bir kez 200/10 mg'dır.
Lopinavir/ritonavir (günde bir kez 800/200 mg), tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %47 C<sub>maks</sub>: ↑ %119</p> <p>Lopinavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Önerilen DESCOVY dozu günde bir kez 200/10 mg'dır.
Tipranavir/ritonavir	<p>DESCOVY bileşenlerinin herhangi biriyle etkileşim araştırılmamıştır.</p> <p>Tipranavir /ritonavir P-gp indüksiyonuna neden olmaktadır. Tipranavir/ritonavir DESCOVY ile kombinasyon halinde kullanıldığında tenofovir alafenamid maruziyetinin azalması beklenmektedir.</p>	DESCOVY ile birlikte uygulama önerilmez.
Diğer proteaz inhibitörleri	Etki bilinmemektedir.	Diğer proteaz inhibitörleriyle birlikte uygulamaya ilişkin dozlama önerilerinde bulunmak için veri yoktur.

<b>Diğer HIV antiretroviraller</b>		
Dolutegravir (günde bir kez 50 mg), tenofovir alafenamide (günde bir kez 10 mg) <sup>3</sup>	Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↔  Dolutegravir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔	Önerilen DESCOPY dozu günde bir kez 200/25 mg'dir.
Rilpivirine (günde bir kez 25 mg), tenofovir alafenamide (günde bir kez 25 mg)	Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↔  Rilpivirin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔	Önerilen DESCOPY dozu günde bir kez 200/25 mg'dir.
Efavirenz (günde bir kez 600 mg), tenofovir alafenamide (günde bir kez 40 mg) <sup>2</sup>	Tenofovir alafenamid: EAA: ↓%14 Cmaks: ↓%22	Önerilen DESCOPY dozu günde bir kez 200/25 mg'dir.
Maravirok Nevirapin Raltegravir	DESCOPY bileşenlerinin ikisiyle de etkileşim araştırılmamıştır. Tenofovir alafenamid maruziyetinin, maravirok, nevirapin ve raltegravirden etkilenmesi beklenmez ve ayrıca, maravirok, nevirapin ve raltegravire ilişkin metabolik yolları ve atılma yollarını etkilemesi de beklenmez.	DESCOPY'nin önerilen dozu, günde bir defa 200/25 mg'dir.
<b>ANTIKONVÜLSANLAR</b>		
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	DESCOPY bileşenlerinin herhangi biriyle etkileşim araştırılmamıştır.  Tümü P-gp indükleyicisi olan okskarbazepin, fenobarbital veya fenitoinin birlikte uygulanması, tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olarak terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine yol açabilir.	DESCOPY'nin okskarbazepin, fenobarbital and fenitoin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

<p>Karbamezepin (günde iki kez 100 mg ila 300 mg'den titre edilen), emtrisitabin/tenofovir alafenamid (günde bir kez 200mg/25mg)<sup>5,6</sup></p>	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↓%55 Cmaks: ↓%57</p> <p>Bir P-gb indükleyicisi olan karbamezepin ile eş zamanlı kullanım tenofovir plazma konsantrasyonlarını azaltmaktadır; bu da terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine neden olabilir.</p>	<p>DESCOVY'nin karbamezepin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.</p>
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
<p>Sertralin (günde bir kez 50 mg), tenofovir alafenamid (günde bir kez 10 mg)<sup>3</sup></p>	<p>Tenofovir alafenamid: EAA: ↔ Cmaks: ↔</p> <p>Sertralin: EAA: ↑ %9 Cmaks: ↑ %14</p>	<p>Sertralin için doz ayarlaması gerekmez. Eşzamanlı antiretrovirale göre DESCOVY dozu ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.2).</p>
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>		
<p>Sarı kantaron (Hypericum perforatum)</p>	<p>DESCOVY bileşenlerinin herhangi biriyle etkileşim araştırılmamıştır.</p> <p>Bir P-gp indükleyicisi olan sarı kantaronun birlikte uygulanması, tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olarak terapötik etki kaybına ve direnç gelişimine yol açabilir.</p>	<p>DESCOVY ve sarı kantaronun birlikte uygulanması önerilmez.</p>
<b>İMMUNOSÜPRESANLAR</b>		
<p>Siklosporin</p>	<p>DESCOVY bileşenlerinin ikisiyle de etkileşim araştırılmamıştır. Güçlü bir P-gp inhibitörü olan siklosporin birlikte uygulanmasının, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir.</p>	<p>DESCOVY'nin önerilen dozu, günde bir defa 200/10 mg'dir.</p>

<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg günde bir kez), etinilestradiol (0,025 mg günde bir kez), emtrisitabin/tenofovir alafenamid (200/25 mg günde bir kez) <sup>5</sup>	Norelgestromin: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔  Norgestrel: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔  Etinilestradiol: EAA: ↔ Cmin: ↔ Cmaks: ↔	Norgestimat/etinilestradiol için doz ayarlaması gerekli değildir. DESCOVY dozunu eşzamanlı antiretrovirale göre uygulayın (Bkz. Bölüm 4.2).
<b>SAKİNLEŞTİRİCİLER/UYUTUCULAR</b>		
Ağızdan alınan midazolam (2,5 mg tek doz), tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg)	Midazolam: EAA: ↔ Cmaks: ↔	Midazolam için doz ayarlaması gerekmez. Eşzamanlı antiretrovirale göre DESCOVY dozu ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.2).
İntravenöz yoldan verilen midazolam (1 mg tek doz), tenofovir alafenamid (günde bir kez 25 mg)	Midazolam: EAA: ↔ Cmaks: ↔	

1. Dozlar verildiğinde, bunlar ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında kullanılan dozlardır.
2. İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarından veri edinilebildiğinde.
3. elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tabletiyle ile yürütülen çalışma.
4. emtrisitabin/riļpivirin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tabletiyle yürütülen çalışma.
5. DESCOVY ile yürütülen çalışma
6. Emtrisitabin/tenofovir alafenamid bu çalışmada yemek ile alınmıştır.
7. HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetlerini elde etmek için ek voksilaprevir 100 mg ile yürütülen çalışma.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

DESCOVY etkili kontrasepsiyon yöntemleriyle birlikte uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş DESCOVY çalışmaları yoktur. Tenofovir alafenamidin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir veya sınırlı veri bulunmaktadır (300'den az gebelik sonucu). Ancak gebe kadınlarda elde edilen makul

miktarda veri (1.000'den daha fazla maruz kalmış sonuç) emtrisitabin ile ilgili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, emtrisitabinin gebelik, fetal gelişim, doğurma veya postnatal gelişim üzerindeki doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri belirtilmemektedir. Hayvanlarda yapılan tenofovir alafenamid çalışmaları, fertilité parametreleri, gebelik veya fetal gelişim üzerinde zararlı etki kanıtı göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

DESCOVY, gebelik sırasında yalnızca olası faydası fetüse yönelik olası riske üstün olursa kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Tenofovir alafenamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emtrisitabin anne sütüne geçmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir.

Emtrisitabin ve tenofovirin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir. Bu nedenle, DESCOVY emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

HIV'in bebeğe bulaşmasını engellemek için HIV ile enfekte kadınlar hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemelidirler.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

DESCOVY'nin fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verisi bulunmamaktadır. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar emtrisitabin veya tenofovir alafenamidin çiftleşme ya da fertilité parametreleri üzerinde zararlı herhangi bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri**

DESCOVY araç sürme ve makine kullanımı üzerinde minör etkilere neden olabilir. Hastalar DESCOVY ile tedavi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonların değerlendirmesi, HIV-1 ile enfekte olan hastaların emtrisitabin ve tenofovir alafenamid içeren tıbbi ürünler aldığı tüm Faz 2 ve 3 çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen güvenlilik verilerine dayanmaktadır. Daha önce tedavi almamış ve elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir alafenamid (fumarat olarak) 10 mg (E/C/F/TAF) sabit doz kombinasyon tableti halinde elvitegravir ve kobisistat ile birlikte emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan yetişkin hastalardaki klinik çalışmalarda en sık rapor edilen advers reaksiyonlar ishal (%7), bulantı (%11) ve baş ağrısı (%6) olmuştur.

### Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Tablo 3'teki advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ) ve yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) veya çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 3: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi**

Sıklık	Advers reaksiyon
<b>Kan ve Lenf sistemi hastalıkları:</b>	
Yaygın olmayan	anemi <sup>2</sup>
<b>Psikiyatrik hastalıklar:</b>	
Yaygın	anormal rüyalar
<b>Sinir sistemi hastalıkları:</b>	
Yaygın	baş ağrısı, baş dönmesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar:</b>	
Çok yaygın	bulantı
Yaygın	ishal, kusma, karın ağrısı, gaz
Yaygın olmayan	dispepsi
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları:</b>	
Yaygın	döküntü
Yaygın olmayan	anjioödem <sup>3,4</sup> , pruritus, ürtiker <sup>4</sup>
<b>Kas-İskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	artralji
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:</b>	
Yaygın	yorgunluk

1. Anjiyoödem, anemi ve ürtiker istisnalarıyla (Bkz. dipnotlar 2, 3 ve 4), tüm advers reaksiyonlar F/TAF içeren ürünlerle yapılan klinik çalışmalarda belirlenmiştir. Sıklık bilgileri daha önce tedavi almamış 866 hastada yapılan Faz 3 E/C/F/TAF klinik çalışmalarında tedavinin 144 haftasına kadar elde edilmiştir (GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111).

2. Bu advers reaksiyon F/TAF içeren ürünlerle yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş fakat emtrisitabinin diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığı klinik çalışmalardan veya pazarlama sonrası deneyimden belirlenmiştir.

3. Bu advers reaksiyon emtrisitabin içeren ilaçlar için pazarlama sonrası gözetim sürecinde belirlenmiştir.

4. Bu yan etki, tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimle tanımlanmıştır.

#### Belirli advers reaksiyonların açıklaması

##### *İmmün reaktivasyon sendromu*

CART başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Ayrıca otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler 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 CART'ye uzun süreli maruziyeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

##### *Lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler*

Tedavi deneyimsiz hastalarla yapılan çalışmalarda hem tenofovir alafenamid fumarat içeren hem de tenofovir disoproksil fumarat içeren tedavi gruplarında 144. haftada açlık lipid parametreleri total kolesterol, direkt düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliseridlerde başlangıca göre artışlar gözlenmiştir. Bu parametreler için 144. haftada başlangıca göre medyan artış elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil (fumarat olarak) 245 mg'a (E/C/F/TDF) kıyasla E/C/F/TAF grubunda daha fazla olmuştur (açlık total



kolesterol, direkt LDL ve HDL kolesterol ve trigliseridlerde tedavi grupları arasındaki fark için  $p < 0.001$ ). Total kolesterol ile HDL kolesterol oranında 144. Haftada başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değışiklik E/C/F/TAF grubunda 0.2 (-0.3, 0.7) ve E/C/F/TDF grubunda 0.1 (-0.4, 0.6) olmuştur (tedavi grupları arasındaki fark için  $p = 0.006$ ).

Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarattan DESCOVY'ye geçiş yapan, bu sırada üçüncü antiretroviral ajana devam eden virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan bir çalışmada (GS US 311 1089 çalışması), Descovy kolunda total kolesterol, direkt LDL kolesterol ve trigliseridler açlık lipid parametrelerinde başlangıca göre artışlar gözlenmiştir, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat kolunda ise çok az değışiklik olmuştur (başlangıca göre değışiklikte gruplar arası fark için  $p \leq 0.009$ ). HDL kolesterol ve glikoz için medyan açlık değerlerinde veya 96. Haftada iki tedavi kolundan birinde açlık total kolesterol ile HDL kolesterol oranlarında başlangıca göre az değışiklik olmuştur. Değışikliklerin hiçbirini klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Abakavir/lamivudinden Descovy'ye geçiş yapan, bu sırada üçüncü antiretroviral ajana devam eden virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada (GS US 311 1717 Çalışması), lipid parametrelerinde önemsiz değışiklikler görülmüştür.

#### *Metabolik parametreler*

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığı ve ayrıca kan lipidleri ve kan glikozu düzeyleri yükselebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Pediyatrik popülasyon

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği, 48 hafta boyunca HIV-1 ile enfekte olan, daha önce tedavi görmemiş, 12 ila  $< 18$  yaş arası hastaların elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid aldığı açık etiketli bir klinik çalışmada (GS US 292 0106) değerlendirilmiştir. 50 adolesan hastada elvitegravir ve kobisistat ile verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenlilik profili yetişkinlerdekine benzerdir (Bkz. Bölüm 5.1).

#### Diğer özel popülasyonlar

##### *Böbrek bozukluğu olan hastalar*

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği, 144 hafta boyunca ya daha önce tedavi görmemiş ( $n = 6$ ) ya da virolojik olarak baskılanmış ( $n = 242$ ), hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu (Cockcroft Gault yöntemine göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 mL/dak) bulunan HIV-1 ile enfekte 248 hastanın elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid aldığı açık etiketli bir klinik çalışmada (GS US 292 0112) değerlendirilmiştir. Hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda güvenlilik profili böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakine benzerdir (Bkz. Bölüm 5.1).

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği son evre böbrek hastalığı olan (eGFR<sub>CG</sub>  $< 15$  mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren virolojik olarak baskılanmış HIV 1 ile enfekte 55 hastanın elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid aldığı tek kollu, açık etiketli klinik çalışmada (GS US 292 1825) 48 haftaya kadar değerlendirilmiştir. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren, elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu

kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan hastalarda yeni hiçbir güvenilirlik sorunu saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

#### *HIV ve HBV ile Koenfekte Hastalar*

Elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu bir kombinasyon tableti (elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid [E/C/F/TAF]) olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenilirliği, hastaların başka bir antiretroviral rejiminden E/C/F/TAF'a geçiş yaptığı (tenofovir disoproksil fumarat [TDF] içeren 69/72 hastada) açık etiketli bir klinik çalışmada (GS-US-292-1249) HIV için tedavi alan 72 HIV/HBV koenfekte hastada 48. Haftaya kadar değerlendirilmiştir. Bu sınırlı verilere dayanarak, HIV/HBV koenfeksiyonu olan hastalarda elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenilirlik profili HIV-1 monoenfeksiyonu olan hastalardakine benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir. DESCOVY ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır.

Emtrisitabin dozunun yaklaşık %30'u, emtrisitabin dozlamasından sonraki 1.5 saat içinde başlamak üzere 3 saatlik bir diyaliz döneminde hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Tenofovir, yaklaşık %54'lük bir ekstraksiyon katsayısı ile hemodiyaliz yoluyla etkin biçimde uzaklaştırılmıştır. Emtrisitabinin ve tenofovir'in peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu: J05AR17

#### Etki mekanizması

Emtrisitabin, bir nükleozit ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) ve 2' deoksitidin nükleozid analogudur. Emtrisitabin, sellüler enzimler tarafından fosforile edilerek emtrisitabin trifosfatı oluşturur. Emtrisitabin, HIV ters transkriptazı (RT) ile viral deoksiribonükleik asit (DNA)'ya katılarak HIV replikasyonunu inhibe eder; bu da DNA zincir terminasyonu ile sonuçlanır. Emtrisitabinin HIV-1, HIV-2 ve HBV'ye karşı aktivitesi vardır.

Tenofovir alafenamid, bir nükleotid ters transkriptaz inhibitörü (NtRTI) ve tenofovirin fosfonoamidat ön ilacıdır (2' deoksiadenozin monofosfat analogu). Tenofovir alafenamid hücrelere geçer ve yüksek plazma stabilitesi ve katepsin A'ya bağlı hidroliz üzerinden intrasellüler aktivasyon sayesinde, tenofovir alafenamid, tenofoviri periferik kan mononükleer hücrelerine (PBMC) veya lenfositler ve makrofajlar dahil HIV hedef hücrelerine konsantre etmede tenofovir disoprosimil fumarattan daha etkilidir. Daha sonra intrasellüler tenofovir fosforile olarak farmakolojik açıdan aktif metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir, HIV ters transkriptazı ile viral DNA'ya katılarak HIV replikasyonunu inhibe eder, bu da DNA zincir terminasyonu ile sonuçlanır.

Tenofovirin HIV-1, HIV-2 ve HBV'ye karşı aktivitesi vardır.

### *In vitro* antiviral aktivite

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamid hücre kültüründe sinerjistik antiviral aktivite göstermiştir. Başka antiretroviral ajanlarla birlikte verildiğinde, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid ile hiçbir antagonizm gözlemlenmemiştir.

Emtrisitabinin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, MAGI-CCR5 hücre dizisinde ve PBMC'lerde değerlendirilmiştir. Emtrisitabin için etkili konsantrasyonun %50 (EC50) değerleri 0.0013 ila 0.64 µM aralığındadır. Emtrisitabin HIV-1 türleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC50 değerleri 0.007 ile 0.075 µM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC50 değerleri 0.007 ile 1.5 µM aralığındadır).

Tenofovir alafenamidin HIV-1 al tipi B'nin laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, PBMC'lerde, primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4+ T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Tenofovir alafenamid için EC50 değerleri 2.0 ile 14.7 nM aralığındadır. Tenofovir alafenamid A, B, C, D, E, F ve G alt tipleri dahil olmak üzere tüm HIV-1 gruplarına (M, N ve O) karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC50 değerleri 0.10 ile 12.0 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC50 değerleri 0.91 ile 2.63 nM aralığındadır).

### Direnç

#### *In vitro*

Emtrisitabine karşı azalan duyarlılık HIV-1 RT'deki M184V/I mutasyonları ile ilişkilendirilir.

Hücre kültüründe tenofovir alafenamide karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları bir K65R mutasyonu ekspres eder; ayrıca HIV 1 RT'de bir K70E mutasyonu geçici olarak gözlenmiştir.

#### *Daha önce tedavi görmemiş hastalar*

GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 faz 3 çalışmalarında, elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid (10mg) alan daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastaların havuzlanmış analizinde, virolojik başarısızlık doğrulandığında, 144. haftada veya çalışma ilacını erken bırakma durumunda HIV-1 RNA değeri  $\geq 400$  kopya/mL olan tüm hastalardan alınan plazma HIV-1 izolatlarında genotipleme işlemi yapılmıştır.

144 hafta boyunca, E/C/F/TDF grubundaki hastalardan alınan 20 tedavi başarısızlığı izolatinin 12'sine kıyasla (866 hastanın 12'si [%1.4]), eşleştirilmiş başlangıç ve E/C/F/TAF tedavi başarısızlığı izolatlarından elde edilen değerlendirilebilir genotipik verilere sahip 22 hastanın 12'sinin (866 hastanın 12'si [%0.14]) HIV-1 izolatlarında bir ya da daha fazla primer emtrisitabin, tenofovir alafenamid veya elvitegravir direnciyle ilgili mutasyonların gelişimi gözlenmiştir. E/C/F/TAF grubunda ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 11) ve K65R/N (n = 2); integrazda T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ve N155H (n = 2) olmuştur. E/C/F/TDF grubundaki direnç geliştiren 12 hastada, ortaya çıkan mutasyonlar M184V/I (n = 9) ve K65R/N (n = 4) ve L210W (n=1); integrazda E92Q/V (n = 4) ve Q148R (n = 2) ve N155H/S (n=3) olmuştur. Her iki tedavi grubunda integrazda elvitegravire direnç mutasyonları geliştiren çoğu hastanın HIV-1 izolatları aynı zamanda RT'de emtrisitabine de direnç mutasyonları geliştirmiştir.

#### *HIV ve HBV koenfekte hastalarda*

Kronik hepatit B ile koenfekte HIV virolojik olarak baskılanmış, 48 hafta süreyle emtrisitabin ve sabit dozlu kombinasyon tablet olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen tenofovir alafenamid alan (E/C/F/TAF) hastalarda yapılan bir klinik çalışmada (GS US 292 1249, n = 72), 2 hasta direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu 2 hastada, HIV 1 veya HBV'de E/C/F/TAF bileşenlerinden herhangi birine direnç ile ilişkilendirilen hiçbir amino asit substitüsyonu belirlenmemiştir.

#### *HIV 1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş veya virolojik olarak baskılanmış hastalarda çapraz direnç*

M184V/I substitüsyonlu emtrisitabine dirençli virüsler lamivudine çapraz dirençlidir ama didanozin, stavudin, tenofovir ve zidovudine duyarlılığı korumuştur.

K65R ve K70E mutasyonları abakavir, didanozin, lamivudin, emtrisitabin ve tenofovir azalan duyarlılıkla sonuçlanmıştır ama zidovudine duyarlılığı korumuştur.

T69S çift eklemeli mutasyonlu veya K65R dahil Q151M mutasyon kompleksli multinükleozid dirençli HIV 1, tenofovir alafenamide azalan duyarlılık göstermiştir.

#### Klinik data

DESCOVY ile tedavi olmayan hastalarda yürütülen etkililik ve güvenlilik çalışmaları yoktur.

DESCOVY'nin tedavi deneyimsiz hastalardaki klinik etkililiği, elvitegravir ve kobisistat ile birlikte sabit doz kombinasyon tableti olarak verildiğinde emtrisitabin ve tenofovir alafenamid ile yürütülen çalışmalarla belirlenmiştir.

#### *HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş hastalar*

GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında, hastalar 1:1 oranıyla ya günde bir kez emtrisitabin 200 mg ve tenofovir alafenamid 10 mg (n = 866) ya da günde bir kez emtrisitabin 200 mg ve tenofovir disoproksil (as fumarat) 245 mg (n = 867) olacak şekilde randomize edilmiş; iki tedavi de elvitegravir 150 mg ve kobisistat 150 mg ile birlikte sabit doz kombinasyon tableti olarak verilmiştir. Ortalama yaş 36'dır (18-76 aralığı), hastaların %85'i erkek, %57'si beyaz, %25'i siyah ve %10'u Asyalıdır. Hastaların %19'u Hispanik/Latino olarak tanımlanmıştır. Başlangıçtaki ortalama HIV-1 RNA'sı 4.5 log<sub>10</sub> kopya/mL'dir (1.3-7.0

aralığı) ve hastaların yüzde yirmi üçünün başlangıçtaki viral yükleri > 100.000 kopya/mL'dir. Başlangıçtaki ortalama CD4+ hücre sayımı 427 hücre/mm<sup>3</sup> (0-1.360 aralığı) ve hastaların %13'ünde CD4+ hücre sayımı < 200 hücre/mm<sup>3</sup>'tür.

144. haftada E/C/F/TDF ile karşılaştırıldığında E/C/F/TAF < 50 kopya/mL HIV-1 RNA düzeyine ulaşmada istatistiksel olarak üstünlük göstermiştir. Havuzlanmış 48. ve 144. haftadaki tedavi sonuçları Tablo 4'te verilmektedir.

**Tablo 4: GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarının 48. ve 144. haftadaki havuzlanmış virolojik sonuçları<sup>a,b</sup>**

	48. hafta		144. hafta	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF <sup>e</sup> (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 RNA'sı &lt; 50 kopya/mL</b>	%92	%90	%84	%80
Tedavi farkı	%2.0 (%95 CI: -%0.7 ila %4.7)		%4.2 (%95 CI: %0.6 to %7.8)	
<b>HIV-1 RNA'sı ≥ 50 kopya/mL<sup>c</sup></b>	%4	%4	%5	%4
<b>48. veya 144. hafta penceresinde virolojik veri yok</b>	%4	%6	%11	%16
AE veya ölüm nedeniyle çalışma ilacı bırakılmıştır <sup>d</sup>	%1	%2	%1	%3
Diğer nedenlerle çalışma ilacı bırakılmıştır ve mevcut son HIV-1 RNA'sı < 50 kopya/mL <sup>e</sup>	%2	%4	%9	%11
Aralık içinde veriler eksiktir ama çalışma tedavisi sürmüştür	%1	< %1	%1	%1
<b>Alt gruba göre HIV-1 RNA'sı &lt; 50 kopya/mL olan hastaların oranı (%)</b>				
<b>Yaş</b> < 50 yaş ≥ 50 yaş	716/777 (%92) 84/89 (%94)	680/753 (%90) 104/114 (%91)	647/777 (%83) 82/89 (%92)	602/753 (%80) 92/114 (%81)
<b>Cinsiyet</b> Erkek Kadın	674/733 (%92) 126/133 (%95)	673/740 (%91) 111/127 (%87)	616/733 (%84) 113/133 (%85)	603/740 (%81) 91/127 (%72)
<b>İrk</b> Siyah Siyah olmayan	197/223 (%88) 603/643 (%94)	177/213 (%83) 607/654 (%93)	168/223 (%75) 561/643 (%87)	152/213 (%71) 542/654 (%83)
<b>Başlangıçtaki viral yük</b> ≤ 100.000 kopya/mL > 100.000 kopya/mL	629/670 (%94) 171/196 (%87)	610/672 (%91) 174/195 (%89)	567/670 (%85) 162/196 (%83)	537/672 (%80) 157/195 (%81)

<b>Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı</b> < 200 hücre/mm <sup>3</sup> ≥ 200 hücre/mm <sup>3</sup>	96/112 (%86) 703/753 (%93)	104/117 (%89) 680/750 (%91)	93/112(%83) 635/753 (%84)	94/117 (%80) 600/750 (%80)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopya/mL</b>	%84.4	%84.0	%81.1	%75.8
<b>Tedavi farkı</b>	(%0.4 (%95 CI: %-3.0 ila %3.8))		%5.4 (%95 CI: %1.5 ila %9.2)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobisistat/emtrisitabine/tenofovir alafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobisistat/emtrisitabine/tenofovir disoproksil fumarat

48. hafta penceresi 294. gün ile 377. gün (dahil olarak) arasındadır; 144. hafta penceresi 966. gün ile 1049. gün (dahil olarak) arasındadır
- Her iki çalışmada hastalar başlangıç HIV-1 RNA düzeyine ( $\leq 100,000$  kopya/mL,  $> 100,000$  kopya/mL ila  $\leq 400,000$  kopya/mL, veya  $> 400,000$  kopya/mL), CD4+ hücre sayımına ( $< 50$  hücre/ $\mu$ L, 50-199 hücre/ $\mu$ L veya  $\geq 200$  hücre/ $\mu$ L) ve bölgeye göre (ABD veya ABD dışı) tabakalandırılmıştır.
48. veya 144 hafta penceresinde  $\geq 50$  kopya/mL değerine sahip hastaları; etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları; bir advers olay (AE), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri  $\geq 50$  kopya/mL olan hastaları kapsamaktadır.
- Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında AE veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.
- AE, ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe, vb.) tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.

CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış 48. haftada, E/C/F/TAF alan hastalarda 230 hücre/mm<sup>3</sup> ve E/C/F/TDF alan hastalarda 211 hücre/mm<sup>3</sup>'tür ( $p = 0.024$ ), 144. haftada E/C/F/TAF alan hastalarda 326 hücre/mm<sup>3</sup> ve E/C/F/TDF alan hastalarda 305 hücre/mm<sup>3</sup>'tür ( $p = 0.06$ ).

Daha önce tedavi almamış hastalarda DESCOVY'nin klinik etkililiği ayrıca darunavir (800 mg) ve kobisistat ile sabit dozlu kombinasyon tableti (D/C/F/TAF) olarak verildiğinde emtrisitabin ve tenofovir alafenamid (10 mg) ile yürütülen bir çalışmada belirlenmiştir. GS-US-299-0102 çalışmasında hastalar 2:1 oranında günde bir kez sabit dozlu kombinasyon D/C/F/TAF ( $n = 103$ ) veya günde bir kez darunavir ve kobisistat ve emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ( $n = 50$ ) almak üzere randomize edilmiştir. Plazma HIV-1 RNA  $< 50$  kopya/mL ve 20 kopya/mL olan hastaların oranı Tablo 5'te gösterilmektedir.

**Tablo 5: 24. ve 48. haftada GS-US-299-0102 Çalışmasının virolojik sonuçları<sup>a</sup>**

	24. hafta		48. hafta	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobisistat ve emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobisistat ve emtrisitabin/teno fovir disoproksil fumarat (n = 50)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/mL</b>	%75	%74	%77	%84
Tedavi farkı	%3.3 (%95 GA: -11.4 ila %18.1)		-%6.2 (%95 GA: -19.9 ila %7.4)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL<sup>b</sup></b>	%20	%24	%16	%12
<b>48. Hafta penceresinde virolojik veri yok</b>	%5	%2	%8	%4
AE veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar <sup>c</sup>	%1	0	%1	%2
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL <sup>d</sup>	%4	%2	%7	%2
Aralık içinde verilerin eksik olması ancak çalışma tedavisinin sürmesi	0	0	0	0
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopya/mL</b>	%55	%62	%63	%76
Tedavi Farkı	% -3.5 (%95 GA: -19.8 ila %12.7)		% -10.7 (%95 GA: -26.3 ila %4.8)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid



- a 48. hafta penceresi 294. gün ile 377. gün (dahil olarak) arasındadır.
- b. 48. hafta penceresinde  $\geq 50$  kopya/mL değerine sahip hastaları; etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları; bir advers olay (AE), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri  $\geq 50$  kopya/mL olan hastaları kapsamaktadır.
- c Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında AE veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.
- d AE, ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe, vb.) tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.

*HIV ile enfekte virolojik olarak baskılanmış hastalar*

GS-US-311-1089 çalışmasında üçüncü antiretroviral ajan devam ederken emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarattan DESCOVY'ye geçmenin etkililiği ve güvenliliği virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdeki randomize, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir (n = 663). Hastaların başlangıç rejimlerinde en az 6 ay stabil bir şekilde baskılanmış olması (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) ve çalışmaya girmeden önce emtrisitabine veya tenofovir alafenamide direnç mutasyonları bulunmadan HIV-1 olması gerekli görülmüştür. Hastalar, başlangıçta DESCOVY'ye geçiş yapmak (n = 333) veya başlangıç emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat içeren rejimlerinde kalmak (n = 330) üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar önceki tedavi rejimlerindeki üçüncü ajanın sınıfına göre tabakalandırılmıştır. Başlangıçta hastaların %46'sı takviyeli bir PI ile kombinasyon halinde emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat almaktadır ve hastaların %54'ü takviyesiz üçüncü bir ajanla kombinasyon halinde emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat almaktadır.

GS-US-311-1089 çalışmasının 48. ve 96. haftaya kadar tedavi sonuçları Tablo 6'da sunulmaktadır.

**Tablo 6: GS-US-311-1089 çalışmasının 48.<sup>a</sup> ve 96.<sup>b</sup> haftada virolojik sonuçları**

	48. hafta		96. hafta	
	DESCOVY içeren rejimler (n = 333)	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat içeren rejimler (n = 330)	DESCOVY içeren rejimler (n = 333)	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat içeren rejimler (n = 330)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/mL</b>	%94	%93	%89	%89
Tedavi farkı	%1.3 (95% CI: -%2.5 ila %5.1)		-%0.5 (95% CI: -%5.3 ila %4.4)	
HIV-1 RNA $\geq 50$ kopya/mL <sup>c</sup>	<%1	%2	%2	%1
<b>48. ve 96. hafta penceresinde virolojik veri yok</b>	<b>%5</b>	<b>%5</b>	<b>%9</b>	<b>%10</b>
AE veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar <sup>d</sup>	%2	%1	%2	%2

Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL <sup>e</sup>	%3	%5	%7	%9
Aralık içinde verilerin eksik olması ancak çalışma tedavisinin sürmesi	<%1	0	0	<%1
<b>Önceki tedavi rejimine göre HIV-1 RNA &lt; 50 kopya/mL olan hastaların oranı (%)</b>				
Takviyeli PI'ler	142/155 (%92)	140/151 (%93)	133/155 (%86)	133/151 (%88)
Diğer üçüncü ajanlar	172/178(%97)	167/179(%93)	162/178 (%91)	161/179 (%90)

PI = proteaz inhibitörü

a 48. Hafta penceresi 294. Gün ile 377. Gün (dahil olarak) arasındadır.

b 96. Hafta penceresi 630. Gün ile 713. Gün (dahil olarak) arasındadır.

c 48. Hafta penceresinde  $\geq 50$  kopya/mL olan hastaları, etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları, advers olay (AE), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri  $\geq 50$  kopya/mL olan hastaları içerir.

d Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. Günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında AE veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.

e AE, ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe vb.) tedaviyi bırakan hastaları içerir.

GS-US-311-1717 Çalışmasında, abakavir/lamivudin içeren rejimlerinde en az 6 ay süreyle virolojik olarak baskılanmış (HIV 1 RNA <50 kopya/mL) olan hastalar başlangıçtaki üçüncü ajanlarını korurken Descovy'ye geçiş yapmak (N=280) veya başlangıç abakavir/lamivudin içeren rejimlerinde kalmak üzere (N=276) 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Hastalar önceki tedavi rejimlerindeki üçüncü ajanın sınıfına göre tabakalandırılmıştır. Başlangıçta, hastaların %30'u takviyeli proteaz inhibitörü ile kombinasyon halinde abakavir/lamivudin ve hastaların %70'i takviyesiz üçüncü bir ajanla kombinasyon halinde abakavir/lamivudin almaktadır. 48 Haftada virolojik başarı oranları: Descovy İçeren Rejim: %89.7 (227/253 gönüllü); Abakavir/lamivudin İçeren Rejim: %92.7 (230/248 gönüllü). 48. Haftada, Descovy içeren rejime geçiş yapmak, HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini koruma anlamında başlangıç abakavir/lamivudin içeren rejimde kalmaya göre istatistiksel olarak aşağı değildir.

### *Hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu olan HIV-1 ile enfekte hastalar*

GS US 292 0112 çalışmasında, emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin etkililiği ve güvenliliği, hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 mL/dak) bulunan HIV-1 ile enfekte 242 hastanın elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamide (10mg) geçiş yaptığı açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, geçişten önce en az 6 ay boyunca virolojik olarak baskılanmıştır (HIV-1 RNA'sı < 50 kopya/mL).

Ortalama yaş 58'dir (24-82 aralığı) ve 63 hasta (%26) ≥ 65 yaşındadır. Hastaların yüzde yetmiş dokuzu erkek, %63'ü beyaz, %18'i siyah ve %14'ü Asyalıdır. Hastaların yüzde on üçü Hispanik/Latino olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta, medyan eGFR 56 mL/dakikadır ve hastaların %33'ünde eGFR 30 ila 49 mL/dakikadır. Başlangıçtaki ortalama CD4+ hücre sayımı 664 hücre/mm<sup>3</sup>'tür (126-1.813 aralığı).

144. haftada, hastaların %83.1'i (197/237 hasta) elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamide geçtikten sonra < 50 kopya/mL'lik HIV-1 RNA'sı değerini korumuştur.

GS-US-292-1825 Çalışmasında, sabit dozlu kombinasyon tableti olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin etkililik ve güvenliliği tek kollu, açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, öncesinde en az 6 ay son evre böbrek hastalığı olan (eGFR<sub>CG</sub> < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren HIV-1 ile enfekte 55 yetişkin sabit dozlu kombinasyon tableti olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamide geçmiştir. Hastalar, geçişten önce en az 6 ay süreyle virolojik olarak baskılanmıştır (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL).

Ortalama yaş 48'dir (aralık: 23-64). Hastaların %76'sı erkek, %82'si Siyah ve %18'i Beyaz ırktandır. Hastaların %15'i İspanyol kökenli/Latin Amerika kökenli olarak tanımlanmıştır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 545 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık 205-1.473) olmuştur. 48. Haftada, hastaların %81.8'i (45/55) elvitegravir ve kobisistat ile birlikte sabit dozlu kombinasyon tableti olarak verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamide geçiş yaptıktan sonra HIV 1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini korumuştur. Geçiş yapan hastalarda açlık lipid laboratuvar testlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olmamıştır.

### *HIV ve HBV ile koenfekte hastalar*

Açık etiketli GS-US-292-1249 Çalışmasında, sabit dozlu kombinasyon tablet olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin (E/C/F/TAF) etkililiği ve güvenliliği HIV-1 ve kronik hepatit B ile koenfekte yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. 72 hastadan 69'u daha önce TDF içeren antiretroviral tedavi almaktadır. E/C/F/TAF ile tedavinin başlangıcında, 72 hasta HBV DNA baskılanması ile veya olmadan en az 6 aydır HIV baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) durumdadır ve kompanse karaciğer fonksiyonu vardır. Hastaların ortalama yaşı 50'dir (aralık 28-67), hastaların %92'si erkek, %69'u beyaz ırktan, %18'i siyah ırktan ve %10'u Asyalıdır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 636 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık 263-1498) olmuştur. Hastaların %86'sı (62/72) başlangıçta HBV baskılanmıştır (HBV DNA < 29 IU/mL) ve %42'si (30/72) HBeAg pozitifdir.

Başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalardan 1/30'u (%3.3) 48. Haftada anti-HBe'ye serokonversiyon elde etmiştir. Başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalardan 3/70'i (%4.3) 48. Haftada anti-HBe'ye serokonversiyon elde etmiştir.

48. Haftada, hastaların %92'si (66/72) sabit dozlu kombinasyon tablet olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamide geçiş yaptıktan sonra HIV 1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini korumuştur. 48. Haftada, CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişiklik -2 hücre/mm<sup>3</sup> olmuştur. 48. Haftada eksik = başarısızlık analizi kullanarak %92'sinde (66/72 hasta) HBV DNA < 29 IU/mL'dir. Başlangıçta HBV baskılanmış olan 62 hastadan 59'u baskılanmış olarak kalmıştır ve 3'ünde veriler eksik olmuştur. Başlangıçta HBV baskılanmış olmayan (HBV DNA ≥ 29 IU/mL) 10 hastadan 7'si baskılanmış hale gelmiş, 2'si saptanabilir düzeyde kalmış ve 1'inde veriler eksik olmuştur.

Daha önce tedavi almamış HIV/HBV koenfekte hastalarda E/C/F/TAF kullanımıyla ilgili sınırlı klinik veriler vardır.

#### *Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler*

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda sabit dozlu kombinasyon tableti olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid, tedavinin 144 hafta kalçanın (ortalama değişiklik: -%0.8 ve -%3.4, p < 0.001) ve lomber omurganın (ortalama değişiklik: -%0.9 ve -%3.0, p < 0.001) dual enerji X-ışını absorpsiyometri [DXA] analiziyle ölçülen kemik mineral yoğunluğunda (BMD) E/C/F/TDF ile karşılaştırıldığında daha düşük azalmalarla ilişkilendirilmiştir. Aynı bir çalışmada, sabit dozlu kombinasyon tableti olarak darunavir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid tedavinin 48 haftasına kadar darunavir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarata kıyasla ayrıca BMD'de daha düşük azalmalarla (kalça ve lomber omurga DXA analiziyle ölçülen) ilişkilendirilmiştir.

Virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, TDF içeren bir rejimden DESCOVY'ye geçiş yaptıktan sonra kalçanın (başlangıca göre ortalama değişiklik %1.9 ve %0.3, p < 0.001) ve lomber omurganın (başlangıca göre ortalama değişiklik %2.2 ve % -0.2, p < 0.001) DXA analizi ile ölçülen 96 haftaya kadar BMD'de iyileşmeler kaydedilmiş, TDF içeren rejim korunduğunda ise değişiklik minimum düzeyde olmuştur.

Virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, kalçanın (başlangıca göre ortalama değişiklik %0.3 ve %0.2, p = 0.55) ve lomber omurganın (başlangıca göre ortalama değişiklik %0.1 ve < %0.1, p = 0.78) DXA analizi ile ölçülen BMD, abakavir/lamivudin içeren rejimi korumaya kıyasla abakavir/lamivudin içeren rejimden DESCOVY'ye geçiş yaptıktan sonra 48 haftaya kadar anlamlı düzeyde değişmemiştir.

#### *Böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler*

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda 144 hafta boyunca sabit dozlu kombinasyon tableti olarak elvitegravir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid, E/C/F/TDF'e kıyasla böbrek güvenliliği parametrelerinde daha küçük etkiyle (144 hafta tedaviden sonra eGFRCG ve idrar proteinine kreatinin oranı ve 96 hafta tedaviden sonra idrar albüminine kreatinin oranı ile ölçülen) ilişkilendirilmiştir. Tedavinin 144 haftası boyunca hiçbir gönüllü tedaviyle ortaya çıkan renal advers olaylar nedeniyle E/C/F/TAF'ı bırakmamıştır, E/C/F/TDF alanlarda ise 12 gönüllü bırakmıştır (p < 0.001).

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan ayrı bir çalışmada, sabit dozlu kombinasyon tableti olarak darunavir ve kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid tedavinin 48 haftasına kadar emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte verilen

darunavir ve kobisistata kıyasla renal güvenlilik parametrelerinde daha düşük etkiyle ilişkilendirilmiştir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4).

Virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada DESCOVY içeren rejime geçiş yapan hastalarda tübüler proteinüri ölçümleri başlangıçtaki abakavir/lamivudin içeren rejimde kalan hastalarla benzer kalmıştır. 48. Haftada, idrar retinol bağlayıcı protein/kreatinin oranındaki ortalama değişiklik DESCOVY grubunda %4 ve abakavir/lamivudin içeren rejimde kalanlarda %16 olmuş ve idrarda beta-2 mikroglobulin/kreatinin oranı %4 ve %5 olmuştur.

### Pediyatrik popülasyon

GS-US-292-0106 çalışmasında, emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin (10mg) etkililiği, güvenliliği ve farmakokinetiği 50 HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş adolesanların elvitegravir ve kobisistat ile sabit doz kombinasyon tableti olarak verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid aldığı açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 15'tir (aralık: 12-17); hastaların %56'sı erkek, %12'si Asyalı ve %88'i siyahtır. Başlangıçta, ortalama plazma HIV 1 RNA'sı 4.7 log<sub>10</sub> kopya/mL, medyan CD4+ hücre sayımı 456 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık: 95-1,110) ve medyan CD4+ oranı %23'tür (aralık: %7-%45). Genel olarak, hastaların %22'sinde başlangıçtaki plazma HIV 1 RNA'sı > 100.000 kopya/mL'dir. 48. haftada, hastaların %92'sinin ulaştığı HIV-1 RNA'sı < 50 kopya/mL'dir; bu değer, daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkinlerin çalışmalarındaki yanıt oranlarıyla benzerdir. 48. haftada CD4+ hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış 224 hücre/mm<sup>3</sup>'tür. 48. Haftaya kadar E/C/F/TAF'a karşı ortaya çıkan bir direnç saptanmamıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim

Emtrisitabin, oral uygulama sonrasında hızla ve büyük oranda absorbe edilirken, pik plazma konsantrasyonları dozdan 1 ila 2 saat sonra meydana gelmektedir. Emtrisitabinin 20 HIV 1 ile enfekte 20 gönüllüye çoklu doz oral uygulaması sonrasında, (ortalama ± SD) kararlı durum plazma emtrisitabin pik konsantrasyonları (C<sub>max</sub>) 1.8 ± 0.7 µg/mL ve 24 saatlik dozlama aralığı boyunca plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) 10.0 ± 3.1 µg•s/mL'dir. Dozdan 24 saat sonra ortalama kararlı durum plazma en düşük konsantrasyonları, anti-HIV-1 aktivitesi için ortalama *in vitro* IC<sub>90</sub> değerine eşit ya da daha büyüktür.

Emtrisitabin sistemik maruziyeti, emtrisitabin yemekle birlikte uygulandığında etkilenmez.

Yiyeceğin sağlıklı gönüllülere uygulanmasının ardından, pik plazma konsantrasyonları, F/TAF (25 mg) veya E/C/F/TAF (10 mg) olarak uygulanan tenofovir alafenamid dozu için dozdan yaklaşık 1 saat sonra gözlenmiştir. DESCOVY olarak uygulanan tek bir 25 mg tenofovir alafenamid dozundan sonra tok karnına koşullarda ortalama C<sub>max</sub> ve EAA<sub>last</sub> (ortalama ± SD) sırasıyla 0.21 ± 0.13 µg/mL ve 0.25 ± 0.11 µg•s/mL'dir. E/C/F/TAF olarak uygulanan tek bir 10 mg tenofovir alafenamid dozundan sonra ortalama C<sub>max</sub> ve EAA<sub>last</sub> sırasıyla 0.21 ± 0.10 µg/mL ve 0.25 ± 0.08 µg•s/mL'dir.

Açlık koşullarına göre, tenofovir alafenamid'in yüksek yağ içerikli bir öğünle (~800 kcal, %50 yağ) birlikte uygulanması, tenofovir alafenamid C<sub>max</sub> değerinde azalmaya (%15-37) ve EAA<sub>son</sub> değerinde artışa (%17-77) neden olmuştur.

### Dağılım

Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi <%4'tür ve 0.02-200 µg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Pik plazma konsantrasyonunda, ortalama plazma/kan ilaç konsantrasyonu oranı ~ 1dr ve ortalama meni/plazma ilaç konsantrasyonu oranı ~ 4.

Tenofovirin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi <%0.7'dir ve 0.01-25 µg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Klinik çalışmalar sırasında alınan numunelerde tenofovir alafenamidin insan plazma proteinlerine *ex vivo* bağlanma düzeyi yaklaşık %80'dir.

### Biyotransformasyon

*İn vitro* çalışmalar, emtrisitabinin insan CYP enzimlerinin inhibitörü olmadığını göstermektedir. [14C]-emtrisitabin uygulamasının ardından, idrarda (~ %86) ve dışkıda (~ %14) emtrisitabin dozu tamamen geri kazanılmıştır. Dozun yüzde on üçü, idrarda üç varsayılan metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin biyotransformasyonu, tiyol parçacığının 3'-sülfoksit diastereomer (dozun ~ %9'u) oluşturacak şekilde oksidasyonunu ve 2'-O-glukuronid (dozun ~ %4'ü) oluşturacak şekilde glukuronik asitle konjugasyonu kapsamaktadır. Başka bir metabolit tanımlanamamıştır.

Metabolizma tenofovir alafenamid için insanlarda majör eliminasyon yolağıdır ve oral dozun > %80'inden sorumludur. *In vitro* çalışmalarda tenofovir alafenamidin PBMC'lerde (lenfositler ve diğer HIV hedef hücreleri dahil) ve makrofajlarda katepsin A tarafından tenofovire (majör metabolit) metabolize edildiği ve hepatositlerde de karboksilesteraz-1 tarafından metabolize edildiği gösterilmiştir. Tenofovir alafenamid *in vivo* hücrelerin içinde hidrolize olarak tenofoviri (majör metabolit) oluşturur, tenofovir de aktif metabolit olan tenofovir difosfata fosforile olur. İnsanlardaki klinik çalışmalarda tenofovir difosfatın içindeki 10 mg'lık oral tenofovir alafenamid dozu (emtrisitabini, elvitegravir ve kobisistat ile verilen) ile 245 mg'lık oral tenofovir disoprosil (fumarat olarak) (emtrisitabini, elvitegravir ve kobisistat ile verilen) dozuna kıyasla PBMC'lerde > 4 kat yüksek tenofovir difosfat konsantrasyonu ve plazmada > %90 düşük tenofovir konsantrasyonu elde edilmiştir.

*In vitro*, tenofovir alafenamid CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 ile metabolize olmaz. Tenofovir alafenamid minimum CYP3A4 ile metabolize olur. Orta güçte bir CYP3A indükleyici probu olan efavirenz ile birlikte uygulandığında tenofovir alafenamid maruziyeti anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Tenofovir alafenamid uygulamasının ardından plazma [14C]-radyoaktivitesi zamana bağlı bir profil sergilemiş, ilk birkaç saatte en bol bulunan tür tenofovir alafenamid, kalan zamanda ise ürik asittir.

### Eliminasyon

Emtrisitabin esasen böbrekler tarafından atılır; dozun tam geri kazanımı idrar (yaklaşık %86) ve dışkı (yaklaşık %14) yoluyla gerçekleşir. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin sistemik klerensi yaklaşık 307 ml/dak'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir.

Bozulmamış tenofovir alafenamidin renal atılımı minör bir yoldur, dozun < %1'i idrarda elimine olur. Tenofovir alafenamid esas olarak tenofovire metabolize olduktan sonra elimine olur. Tenofovir alafenamid ve tenofovirin medyan plazma yarı ömürleri sırasıyla 0.51 ve 32.37 saattir. Tenofovir böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon yoluyla elimine edilir.

### Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

Emtrisitabinin çoklu doz farmakokinetiği 25 ila 200 mg doz aralığında doza orantılıdır. Tenofovir alafenamid maruziyetleri 8 mg ila 125 mg doz aralığında doza orantılıdır.

### Özel popülasyonlarda farmakokinetik

#### Yaş, cinsiyet ve etnisite

Emtrisitabin veya tenofovir alafenamid için cinsiyet veya etnik kökene bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik bir farklılık belirlenmemiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

GS-US-292-0106 çalışmasında emtrisitabin ve tenofovir alafenamidi elvitegravir ve kobisistat ile almış olan 12 ila < 18 yaş arası 24 pediyatrik hastada elde edilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid (elvitegravir ve kobisistat ile verilen) maruziyetleri, daha önce tedavi görmemiş yetişkinlerde elde edilen maruziyetlerle benzerdir (tablo 7).

**Tablo 7: Daha önce antiretroviral almamış adolesanlar ve yetişkinlerde emtrisitabin ile tenofovir alafenamidin farmakokinetiği**

	Adolesanlar			Yetişkinler		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
<b>EAAtau (ng•sa/ mL)</b>	14,424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
<b>Cmaks (ng/mL)</b>	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
<b>Ctau (ng/mL)</b>	102.4 (38.9) <sup>b</sup>	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid fumarat

FTC = emtrisitabin; TAF = tenofovir alafenamid fumarat; TFV = tenofovir

N/A = Uygulanamaz

Veriler ortalama (%CV) olarak sunulmaktadır.

a n = 24 adolesan; (GS-US-292-0106); n = 19 yetişkin (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolesan, (GS-US-292-0106, popülasyon PK analizi)

c n = 539 (TAF) veya 841 (TFV) yetişkin (GS-US-292-0111 ve GS-US292-0104, popülasyon PK analizi)

#### Böbrek bozukluğu

Tenofovir alafenamidin faz 1 çalışmalarında, sağlıklı gönüllüler ile şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar (tahmini CrCl > 15 ve <30 mL/dak) arasında tenofovir alafenamid veya tenofovir farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Emtrisitabinin yalnız yapılan ayrı bir faz 1 çalışmasında, şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini CrCl < 30 mL/dak) (33.7 µg•sa/ml) olan hastalarda ortalama sistemik emtrisitabin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal (11.8 µg•sa/mL) olan gönüllülerden yüksek olmuştur. Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini CrCl ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak) olan hastalarda belirlenmemiştir.

GS-US-292-1825 Çalışmasında elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet (E/C/F/TAF) olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan son evre

böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren 12 hastada emtrisitabin ve tenofovirin maruziyetleri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalarda tenofovir alafenamid farmakokinetiğinde, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre klinik olarak anlamlı farklar olmamıştır. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren, elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan hastalarda yeni hiçbir güvenilirlik sorunu saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.8).

Son evre böbrek hastalığı (tahmini CrCl < 15 mL/dak) olan fakat kronik hemodiyalize girmeyen hastalarda emtrisitabin veya tenofovir alafenamidle ilgili farmakokinetik veriler yoktur. Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenilirliği bu hastalarda belirlenmemiştir.

#### Karaciğer bozukluğu

Emtrisitabinin farmakokinetiği, karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde araştırılmamıştır; ancak emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer bozukluğunun etkisi sınırlı olmalıdır.

Hafif veya orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovirin farmakokinetiğinde veya metabolit tenofovirda klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid ve tenofovirin total plazma konsantrasyonları karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülerde görülenden düşüktür. Protein bağlanmasına göre düzeltilindiğinde, şiddetli karaciğer bozukluğu ve normal karaciğer fonksiyonunda tenofovir alafenamidin bağlanmamış (serbest) plazma konsantrasyonları benzerdir.

#### Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü koenfeksiyonu

HBV ve/veya HCV ile koenfekte hastalarda emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği tam olarak değerlendirilmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı emtrisitabin verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Emtrisitabin, farelerde ve sıçanlarda düşük karsinojenik potansiyel göstermiştir.

Sıçanlar ve köpeklerde tenofovir alafenamidin klinik dışı çalışmaları, toksisitenin primer hedef organları olarak kemik ve böbreği ortaya koymuştur. Kemik toksisitesi sıçanlarda ve köpeklerde DESCOVY uygulamasından sonra beklenenden en az dört kat yüksek tenofovir maruziyetlerinde düşük BMD şeklinde gözlenmiştir. Köpeklerin gözlerinde, DESCOVY uygulamasından sonra beklenenden sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 17 kat yüksek tenofovir alafenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir alafenamid, geleneksel genotoksisite miktar tayinlerinde mutajenik veya klastrojenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda ve farelerde tenofovir alafenamidin uygulanmasından sonra tenofovir disoprosil fumarata kıyasla daha düşük bir tenofovir maruziyeti olduğundan, yalnızca tenofovir disoprosil fumarat ile karsinojenisite ve sıçan peri-postnatal çalışmaları yürütülmüştür.



Karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalarda insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır. Sıçanlar ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bir perinatal-postnatal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil fumarat yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz  
Kroskarmelloz sodyum  
Magnezyum stearat

#### Film kaplama

Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Makrogol 3350  
Talk  
Siyah demir oksit (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler**

30°C altında ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır. Şişe kapağı sıkıca kapalı tutulmalıdır.

### **6.4 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Polipropilen çocuk emniyetli kapağı bulunan ve bir silika jel desikan ve polyester sarmalla birlikte 30 film kaplı tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 30 film kaplı tablet içeren kutular ve 90 (30'luk 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

### **6.5 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.  
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21  
And Ofis  
34752 Ataşehir, İstanbul  
Tel: 0216 559 03 00  
Faks: 0216 504 87 39

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2017/ 456

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

--/--/---