

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRUVADA® 200 mg/245 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin maddeler:** Her bir film kaplı tablet 200 mg emtrisitabin ve 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer 300 mg tenofovir disoproksil fumarat içerir.

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen laktoz): 96 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "GILEAD", diğer tarafında da "701" işaretli mavi, 19 mm x 8,5 mm boyutlarında, kapsül şeklinde, film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

*Yetişkinler:* Günde 1 kere, 1 tablet.

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

**Uygulama şekli:**

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

Eğer TRUVADA dozu atlanmışsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saatin içindeyse, TRUVADA en kısa sürede alınmalı ve normal dozlama planına devam edilmelidir. TRUVADA dozunun atlanmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaşırsa, atlanan doz alınmamalı ve normal dozlama planına devam edilmelidir.

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

**Tablo 1: Renal fonksiyon bozukluğu olan kişiler için dozlam önerileri**

	<b>HIV-1 enfeksiyonu tedavisi</b>
Hafif renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk):	Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, günde bir kez TRUVADA uygulanmasının uygun olduğunu destekler (bkz. Bölüm 4.4).
Orta derecede renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 30-49 ml/dk):	Her 48 saatte bir TRUVADA alımı önerilir, bu öneri değişen derecelerde renal fonksiyon bozukluğu bulunan HIV ile enfekte olmamış hastalarda emtrisitabin ve tenofovir disoproksil için tek doz farmakokinetik verilerin modellenmesine dayanır (bkz. Bölüm 4.4).
Şiddetli renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) ve hemodiyaliz hastaları:	Uygun doz azaltımları kombinasyon tablet ile elde edilemediğinden, şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalara TRUVADA önerilmez.

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

### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda TRUVADA'nın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

### Geriyatrik popülasyon:

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

## 4.3 Kontrendikasyonlar

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

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

### Genel

#### HIV transmisyonu

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

#### HIV-1 mutasyonu olan hastalar

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

#### Hepatit B veya C virüsü ile enfekte olan hastalar

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

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

Tenofovir disoproksil HBV tedavisinde endikedir ve emtrisitabin farmakodinamik çalışmalarda HBV'ye karşı aktivite göstermiştir ancak kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi açısından TRUVADA'nın güvenliliği ve etkililiğispesifik olarak belirlenmemiştir.

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

#### Karaciğer hastalığı

Altta yatan önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, TRUVADA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Tenofovirin farmakokinetiği karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmiştir; bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Emtrisitabinin farmakokinetiği hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. Emtrisitabinin böbrek yolundan eliminasyonuna ve minimal hepatik metabolizmasına dayanarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TRUVADA için doz ayarlamasına gerek duyulması pek olası değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan HIV-1 ile enfekte hastalarda, , karaciğer fonksiyon anormalliklerindeki sıklık kombine antiretroviral tedavi (KART) sırasında artmıştır ve standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda,

karaciğer hastalığının kötüleşmesine dair kanıt görülür ise, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

### Yetişkinlerde renal ve kemik etkiler

#### *Renal etkiler*

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

#### *Renal izleme*

HIV-1 enfeksiyonu için TRUVADA tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda kreatinin klerensinin hesaplanması önerilir.

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

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

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanım için aşağıdakilere bakınız.

#### *HIV-1 ile enfekte olmuş hastalarda renal yönetim*

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

Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 mL/dk) hastalarda, TRUVADA'nın renal güvenliliği çok sınırlı düzeyde incelenmiştir. Kreatinin klerensi 30-49 ml/dk olan hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı düzeydeki klinik çalışma verileri, uzatılmış dozlam aralığının optimum olmadığını ve toksisitede artışa ve muhtemelen yetersiz cevaba yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yapılan küçük bir klinik çalışmada, kreatinin klerensi 50 ila 60 mL/dk arasında olan ve her 24 saatte bir emtrisitabinle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil alan hastalardan oluşan bir alt grupta 2-4 kat daha yüksek tenofovir maruziyeti ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Dolayısıyla, TRUVADA'nın kreatinin klerensi < 60 ml/dk olan hastalarda kullanımı sırasında dikkatli bir fayda-risk değerlendirilmesinin yapılması ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir. Ayrıca, uzun dozlam aralıklarıyla TRUVADA alan hastalarda tedaviye verilen klinik cevap yakından izlenmelidir. Kombinasyon tabletiyle gereken doz azaltımı yapılamadığından, TRUVADA'nın şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

## Kemik üzerine etkileri

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

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

Kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa veya tespit edildiye, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

### *HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi*

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

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

## Laktik Asidoz/Steatozla birlikte Şiddetli Hepatomegali

TRUVADA’nın bileşenleri, tenofovir DF ve emtrisitabin dahil olmak üzere nükleozid analogların tek başına ya da diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde kullanımıyla laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali, ölümcül vakalar da dahil, bildirilmiştir. Laktik asidozu veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında da oluşan hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren tüm hastalarda veya enfekte olmamış kişilerde TRUVADA ile tedaviye ara verilmelidir.

## Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipidleri ve glukoz düzeylerinde bir artış meydana gelebilir. Bu gibi değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağlı olabilir. Lipidler için, bazı durumlarda bir tedavi etkisine dair kanıt vardır ancak vücut ağırlığı artışını herhangi bir belirli tedaviyle ilişkilendiren güçlü bir kanıt yoktur. Kan lipidleri ve glukozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

## *In utero* maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleo(t)id analogları bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok

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

### İmmün Reaktivasyon Sendromu

KART başlangıcı sırasında, ciddi immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, KART tedavisi başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

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

### Fırsatçı enfeksiyonlar

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

### Osteonekroz

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

### Diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması

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

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

NSAİ ile birlikte uygulanacaksa böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

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

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

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

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

Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Ledipasvir/sofosbuvirin tenofovir disoproksil ve güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü (örn. atazanavir veya darunavir) ile birlikte uygulanmasıyla ilişkili potansiyel riskler ve faydalar, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu riski yüksek hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile eş zamanlı tenofovir disoproksil ve güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü alan hastalar, tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

*Tenofovir disoproksil ve didanozinin birlikte uygulanması:*

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

### Üçlü nükleozid tedavisi

HIV-1 hastalarında tenofovir disoproksil, günde tek doz rejimi halinde lamivudin ve abakavirin yanı sıra lamivudin ve didanozinle de kombine edildiğinde, yüksek oranda virolojik yetmezlik ve erken aşamada direnç geliştiği bildirilmiştir. Lamivudine ile emtrisitabin arasında yapısal benzerlik vardır, bu iki ajanın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde de benzerlikler vardır. Bu nedenle, TRUVADA, üçüncü bir nükleozid analoguyla birlikte uygulanırsa aynı sorunlar görülebilir.

### Yaşlılar

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

### Yardımcı maddeler

TRUVADA, laktoz monohidrat içerir. Sonuç olarak, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp

laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

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

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

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

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

*İn vitro* ve klinik farmakokinetik etkileşim çalışmaları, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil ile diğer tıbbi ürünlerin, CYP450 aracılı etkileşim olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

##### Eş zamanlı kullanım önerilmeyen ilaçlar

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

TRUVADA, adefovir dipivoksille eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

*Didanozin:* TRUVADA'nın didanozin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve tablo 2).

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

Yakın zamanda veya eş zamanlı olarak nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda TRUVADA 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

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



**Tablo 2: TRUVADA'nın tek tek bileşenleri ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

<b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)</b>	<b>TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)</b>
<b>ANTI-ENFEKTİFLER</b>		
<b>Antiretroviraller</b>		
<b>Proteaz inhibitörleri</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: EAA: ↓ % 25 (↓ 42 ila ↓ 3) C <sub>maks</sub> : ↓ % 28 (↓ 50 ila ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ % 26 (↓ 46 ila ↑ 10)  Tenofovir: EAA: ↑ % 37 C <sub>maks</sub> : ↑ % 34 C <sub>min</sub> : ↑ % 29	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: EAA: ↑ % 22 C <sub>min</sub> : ↑ % 37	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: EAA: ↓ % 32 (↓ 25 ila ↓ 38) C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ % 51 (↓ 37 ila ↑ 66)	Doz ayarlaması önerilmez. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren, tenofovirle ilişkili advers olayları artırabilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<b>NRTI'ler</b>		
Didanozin/Tenofovir disoproksil	Tenofovir disoproksil ile didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette % 40-60 artışa neden olur.	TRUVADA ile didanozinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).  Didanozine karşı artmış sistemik maruziyet, didanozine bağlı advers reaksiyon riskini artırabilir. Bazen ölümcül olan pankreatit ve laktik asidoz olayları seyrek olarak rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil ile didanozinin günlük 400 mg dozunda birlikte uygulanması, muhtemelen fosforile edilmiş (etkin) didanozini artıran intrasellüler etkileşimden dolayı, CD4 hücre sayımındaki anlamlı düşüşle ilişkilendirilmiştir. Tenofovir disoproksil tedavisiyle birlikte uygulanan 250 mg'lık azaltılmış didanozin dozu, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için test edilen birkaç kombinasyonda yüksek oranda virolojik başarısızlık raporlarıyla ilişkilendirilmiştir.
Didanozin/Emtrisitabin	Etkileşim araştırılmamıştır.	
Lamivudin/Tenofovir disoproksil	Lamivudin: EAA: ↓ % 3 (↓ % 8 ila ↑ 15) C <sub>maks</sub> : ↓ % 24 (↓ 44 ila ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: EAA: ↓ % 4 (↓ 15 ila ↑ 8) C <sub>maks</sub> : ↑ % 102 (↓ 96 ila ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudin ve TRUVADA birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovir disoproksil	Efavirenz: EAA: ↓ % 4 (↓ 7 ila ↓ 1) C <sub>maks</sub> : ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: EAA: ↓ % 1 (↓ 8 ila ↑ 6) C <sub>maks</sub> : ↑ % 7 (↓ 6 ila ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Efavirenz için doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>ANTI-ENFEKTİFLER</b>		
<b>Hepatit B virüs (HBV) antiviral ajanlar</b>		
Adefovir dipivoksil /Tenofovir disoproksil	Adefovir dipivoksil: EAA: ↓ % 11 (↓ 14 ila ↓ 7) C <sub>maks</sub> : ↓ % 7 (↓ 13 ila ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: EAA: ↓ % 2 (↓ 5 ila ↑ 0) C <sub>maks</sub> : ↓ % 1 (↓ 7 ila ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir dipivoksil ve TRUVADA birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
<b>Hepatit C virüs antiviral ajanlar</b>		

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p><b>Ledipasvir:</b> EAA: ↑ % 96 (↑ 74 ila ↑ 121) C<sub>maks</sub>: ↑ % 68 (↑ 54 ila ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ % 118 (↑ 91 ila ↑ 150)</p> <p><b>Sofosbuvir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p><b>GS 3310072:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 42 (↑ 34 ila ↑ 49)</p> <p><b>Atazanavir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 63 (↑ 45 ila ↑ 84)</p> <p><b>Ritonavir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 45 (↑ 27 ila ↑ 64)</p> <p><b>Emtrisitabin:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↑ % 47 (↑ 37 ila ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ % 47 (↑ 38 ila ↑ 57)</p>	<p>Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p><b>Ledipasvir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Sofosbuvir:</b> EAA: ↓ % 27 (↓ 35 ila ↓ 18) C<sub>maks</sub>: ↓ % 37 (↓ 48 ila ↓ 25)</p> <p><b>GS 3310072:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Darunavir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Ritonavir:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 48 (↑ 34 ila ↑ 63)</p> <p><b>Emtirisitabin:</b> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b> EAA: ↑ % 50 (↑ 42 ila ↑ 59) C<sub>maks</sub>: ↑ % 64 (↑ 54 ila ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ % 59</p>	<p>Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: EAA: ↓ % 34 (↓ 41 ila ↓ 25) C<sub>maks</sub>: ↓ % 34 (↓ 41 ila ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ % 34 (↓ 43 ila ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>GS 3310072: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtirisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 98 (↑ 77 ila ↑ 123) C<sub>maks</sub>: ↑ % 79 (↑ 56 ila ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ % 163 (↑ 137 ila ↑ 197)</p>	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 65 (↑ 59 ila ↑ 71) C<sub>maks</sub>: ↑ % 61 (↑ 51 ila ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ % 115 (↑ 105 ila ↑ 126)</p>	<p>Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).</p>



<p><b>Terapötik alanlara göre tıbbi ürün</b></p>	<p><b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C<sub>maks</sub>, C<sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)</b></p>	<p><b>TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)</b></p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 42 (↑ 37 ila ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↑ % 142 (↑ 37 ila ↑ 49) C<sub>maks</sub>: ↑ % 55 (↑ 41 ila ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ % 301 (↑ 41 ila ↑ 71)</p> <p>Atazanavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44)</p> <p>Ritonavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ % 29</p> <p>Emtirisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↑ % 55 (↑ 15 ila ↑ 44) C<sub>min</sub>: ↑ % 39 (↑ 15 ila ↑ 44)</p>	<p>Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↓% 28 (↓ 34 ila ↓ 20) C<sub>maks</sub>: ↓% 38 (↓ 46 ila ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↓% 24 (↓ 35 ila ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtirisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑% 39 (↑ 33 ila ↑ 44) C<sub>maks</sub>: ↑% 55 (↑ 45 ila ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑% 52 (↑ 45 ila ↑ 59)</p>	<p>Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↓ % 29 (↓ 36 ila ↓ 22) C<sub>maks</sub>: ↓ % 41 (↓ 51 ila ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↓ % 30 (↓ 41 ila ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ % 63 (↑ 43 ila ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtirisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↑ % 42 (↑ 27 ila ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesiuyarıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ % 21 (↓ 58 ila ↑ 48)</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↓ 58 ila ↑ 48) C<sub>maks</sub>: ↑ % 46 (↓ 58 ila ↑ 48) C<sub>min</sub>: ↑ % 70 (↑ 61 ila ↑ 79)</p>	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek fonksiyon bozuklukları dahil tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↑% 38 (↑ 14 ila ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↓% 53 (↓ 61 ila ↓ 43) C<sub>maks</sub>: ↓% 47 (↓ 57 ila ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓% 57 (↓ 64 ila ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtirisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑% 81 (↑ 68 ila ↑ 94) C<sub>maks</sub>: ↑% 77 (↑ 68 ila ↑ 94) C<sub>min</sub>: ↑% 121 (↑ 100 ila ↑ 143)</p>	<p>Sofosbuvir/velpatasvir ve efavirenzin birlikte uygulanmasının velpatasvirin plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmektedir.</p> <p>Sofosbuvir/velpatasvirin efavirenz ile birlikte uygulanacağı tedaviler önerilmemektedir.</p>

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/Tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 40 (↑ 34 ila ↑ 46) C<sub>maks</sub>: ↑ % 44 (↑ 33 ila ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ % 84 (↑ 76 ila ↑ 92)</p>	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları dahil tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Renal fonksiyon yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↓ % 30 C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir: EAA: ↑ % 143 C<sub>maks</sub>: ↑ % 72 C<sub>min</sub>: ↑ % 300</p> <p>Darunavir: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ % 34</p> <p>Ritonavir: EAA: ↑ % 45 C<sub>maks</sub>: ↑ % 60 C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 39 C<sub>maks</sub>: ↑ % 48 C<sub>min</sub>: ↑ % 47</p>	<p>Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluklarını da içeren advers reaksiyonların artmasına sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksilin sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir.</p> <p>Kombinasyon böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi uyarısıyla birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).</p>

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



Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Famsiklovir/Emtrisitabin	<p>Famciclovir: EAA: ↓ % 9 (↓ 16 to ↓ 1) C<sub>maks</sub>: ↓ % 7 (↓ 22 to ↑ 11) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↓ % 7 (↓ 13 to ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ % 11 (↓ 20 to ↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	Famsiklovir için doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Antimikobakteriyaller</b>		
Rifampisin/Tenofovir disoproksil	<p>Tenofovir: EAA: ↓ % 12 (↓ 16 ila ↓ 8) C<sub>maks</sub>: ↓ % 16 (↓ 22 ila ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ % 15 (↓ 12 ila ↓ 9)</p>	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Norgestimat/Etinil östradiol/Tenofovir disoproksil	<p>Norgestimat: EAA: ↓ % 4 (↓ 32 ila ↑ 34) C<sub>maks</sub>: ↓ % 5 (↓ 27 ila ↑ 24) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Ethinyl estradiol: EAA: ↓ % 4 (↓ 9 ila ↑ 0) C<sub>maks</sub>: ↓ % 6 (↓ 13 ila ↑ 0) C<sub>min</sub>: ↓ % 2 (↓ 9 ila ↑ 6)</p>	Norgestimat/Etinil östradiol için doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>		

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> değerlerindeki ortalama değişim yüzdesi, varsa % 90 güven aralıkları ile birlikte (mekanizma)	TRUVADA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler (emtrisitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Takrolimus/Tenofovir disoproksil /Emtrisitabin	<p>Takrolimus: EAA: ↑ % 4 (↓ 3 ila ↑ 11) C<sub>maks</sub>: ↑ % 3 (↓ 3 ila ↑ 9) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtrisitabin: EAA: ↓ % 5 (↓ 9 ila ↓ 1) C<sub>maks</sub>: ↓ % 11 (↓ 17 to ↓ 5) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenofovir: EAA: ↑ % 6 (↓ 1 ila ↑ 13) C<sub>maks</sub>: ↑ % 13 (↑ 1 ila ↑ 27) C<sub>min</sub>: NC</p>	Takrolimus için doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b><i>NARKOTİK ANALJEZİKLER</i></b>		
Metadon/Tenofovir disoproksil	<p>Metadon: EAA: ↑ % 5 (↓ 2 ila ↑ 13) C<sub>maks</sub>: ↑ % 5 (↓ 3 ila ↑ 14) C<sub>min</sub>: NC</p>	Metadon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

NC = Hesaplanmamıştır

N/A = Uygulanabilir değildir

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

<sup>2</sup> Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

### Gebelik dönemi

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

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### Laktasyon dönemi

Tenofovir ve emtrisitabinin anne sütüne geçtiği görülmüştür. Emtrisitabin ve tenofovirin yenidoğan/bebekler üzerindeki etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Bu nedenle, TRUVADA 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 / Fertilité

İnsanlarda TRUVADA'nın etkisine ilişkin veriler bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları emtrisitabin veya tenofovir disoproksilin fertilité 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, kişiler, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil tedavisi sırasında baş dönmesi gözlemlendiğinin bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profili özeti

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

### Tablolanmış güvenlilik profili özeti

HIV-1 ile enfekte hastalarda klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, TRUVADA'nın bileşenleriyle, en azından muhtemelen, ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, aşağıda Tablo 3'de vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Sıklıklar, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ).

**Tablo 3: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanılarak Truvada'nın ayrı bileşenleriyle ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo halindeki özeti**

Sıklık	Emtrisitabin	Tenofovir disoproksil
<i>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:</i>		
Yaygın:	nötropeni	
Yaygın olmayan:	anemi <sup>2</sup>	
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları:</i>		
Yaygın:	alerjik reaksiyon	
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		hipofosfatemi <sup>1</sup>
Yaygın:	hiperglisemi, hipertrigliseridemi	
Yaygın olmayan:		hipokalemi <sup>1</sup>
Seyrek:		laktik asidoz
<i>Psikiyatrik hastalıklar:</i>		
Yaygın:	uykusuzluk, anormal rüyalar	
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:	baş ağrısı	sersemlik hali
Yaygın:	sersemlik hali	baş ağrısı
<i>Gastrointestinal hastalıklar:</i>		
Çok yaygın:	ishal, bulantı	ishal, kusma, bulantı
Yaygın:	pankreatik amilaz artışı dahil amilaz düzeylerinde artış, serum lipazda artış, kusma, karın ağrısı, dispepsi	karın ağrısı, karında şişkinlik
Yaygın olmayan:		pankreatit
<i>Hepatobilyer hastalıklar:</i>		
Yaygın:	serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde ve/veya serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, hiperbilirubinemi	transaminazlarda artış
Seyrek:		hepatosteatoz, hepatit
<i>Deri bozuklukları ve derialtı doku hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		döküntü
Yaygın:	vezikülobüllöz döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü, pruritus, ürtiker, cilt renginde bozulma (pigmentasyon artışı) <sup>2</sup>	

Yaygın olmayan:	anjiyoödem <sup>3</sup>	
Seyrek:		anjiyoödem
<i>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:	kreatin kinazda artış	
Yaygın olmayan:		rabdomiyoliz <sup>1</sup> , kas zayıflığı <sup>1</sup>
Seyrek:		osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara katkıda bulunur) <sup>1,3</sup> miyopati <sup>1</sup>
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:</i>		
Yaygın olmayan:		kreatininde artış, proteinüri, Fanconi sendromu dahil proksimal renal tübülopati
Seyrek:		böbrek yetmezliği (akut ve kronik), akut tübüler nekroz, nefrit (akut interstisyel nefrit dahil) <sup>3</sup> , nefrojenik diabetes insipidus
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi hastalıkları:</i>		
Çok yaygın:		asteni
Yaygın:	ağrı, asteni	

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

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

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

#### Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları:

**Böbrek yetmezliği:** TRUVADA böbrek hasarına neden olabileceğinden dolayı böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Tenofovir disoproksil kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı HIV-1 ile enfekte hastalarda kreatin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproksil kesilmesine rağmen tam olarak düzelmemiştir. Böbrek yetmezliği riski altındaki hastalarda (başlangıç renal risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalar veya eş zamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalar gibi) tenofovir disoproksil kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmeme riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

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

**Metabolik parametreler:** Ağırılık, kan lipit ve glukoz düzeyleri antiretroviral tedavi sırasında yükselebilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon**

TRUVADA'nın bu popülasyonda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

### Diğer özel popülasyonlar

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

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

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

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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, kişi toksisite belirtileri açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler.

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

ATC kodu: J05AR03.

#### Etki mekanizması

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

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

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

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

#### Direnç

*In vitro*: Emtrisitabin ile M184V/I mutasyonunun veya tenofovir ile K65R mutasyonunun gelişmesi nedeniyle HIV-1 ile enfekte bazı hastalarda *in vitro* olarak direnç görülmüştür. M184V/I mutasyonuna sahip emtrisitabin-dirençli virüsler lamivudine karşı çapraz dirençlidir ancak didanozin, stavudin, tenofovir, 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 disoproksil, K65R mutasyonuna sahip HIV-1 hastalarında kullanılmamalıdır. Ayrıca, tenofovir tarafından HIV 1 revers transkriptazında bir K70E substitüsyonu seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovir düşük alt düzey duyarlılıkla sonuçlanır. M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili üç veya daha fazla mutasyonları (TAM'ler) bulunan HIV-1 ekspresyonu, tenofovir disoproksile azalan duyarlılık göstermiştir.

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

- M184V/I mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil/efavirenz grubundaki hastalardan

analiz edilen izolatların 2/19'sinde (% 10,5) ve lamivudin/zidovudin/efavirenz grubundan analiz edilen izolatların 10/29'unda (% 34,5) gelişmiştir (p değeri < 0,05, tüm hastalar arasında emtrisitabin+tenofovir disoproksil grubunu lamivudin/zidovudin grubuyla karşılaştıran Fisher kesin olasılık testi).

- Analiz edilen virüslerin hiçbirinde K65R veya K70E mutasyonu yoktur.
- Efavirenze karşı genotipik direnç, baskın olarak K103N mutasyonu, emtrisitabin/tenofovir disoproksil /efavirenz grubundaki hastalardan 13/19'ünde (% 68) ve karşılaştırmalı grupta hastaların 21/29'inde (% 72) gelişmiştir.

### Klinik veriler

Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada (GS-01-934) daha önce antiretroviral tedavi almamış, HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar günde bir kez emtrisitabin, tenofovir disoproksil ve efavirenz (n=255) rejimi veya günde iki kez uygulanan lamivudin ve zidovudinin sabit bir kombinasyonu ile günde bir kez efavirenz (n=254) almıştır. Emtrisitabin ve tenofovir disoproksil grubundaki hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar TRUVADA ve efavirenz verilmiştir. Başlangıçta, randomize gruplar benzer ortanca plazma HIV-1 RNA (5,02 ve 5,00 log<sub>10</sub> kopya/mL) ve CD4 sayımlarına sahiptir (233 ve 241 hücre/mm<sup>3</sup>). Bu çalışmanın birincil etkinlik sonlanım noktası, 48 hafta sonunda 400 kopya/mL'den az, doğrulanmış HIV-1 RNA konsantrasyonlarının elde edilmesi ve korunmasıdır. 144 hafta sonunda ikincil etkinlik analizleri 400 veya 50 kopya/mL'den az HIV-1 RNA konsantrasyonları olan hastaların yüzdesini ve CD4 hücre sayımında başlangıca göre değişimi içermiştir.

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

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

	GS-01-934 48 hafta boyunca tedavi		GS-01-934 144 hafta boyunca tedavi	
	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtrisitabin+ tenofovir disoproksil+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopya/mL (TLOVR)	% 84 (206/244)	% 73 (177/243)	% 71 (161/227)	% 58 (133/229)
p değeri	0,002**		0,004**	
% fark (% 95 GA)	% 11 (% 4 ila % 19)		% 13 (% 4 ila % 22)	
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL (TLOVR)	% 80 (194/244)	% 70 (171/243)	% 64 (146/227)	% 56 (130/231)
p değeri	0,021**		0,082**	
% fark (% 95 GA)	% 9 (% 2 ila % 17)		% 8 (% 1 ila % 17)	



CD4 hücre sayımında başlangıca göre ortalama değişim	+190	+158	+312	+271
p değeri	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Fark (% 95 CI)	32 (9 ila 55)		41 (4 ila 79)	

\* Emtrisitabin, tenofovir disoproskil ve efavirenz alan hastalara 96. haftadan 144. haftaya kadar TRUVADA artı efavirenz verilmiştir.

\*\* Cochran-Mantel-Haenszel Testine dayanan p-değeri başlangıç CD4 hücre sayımına göre gruplandırılmıştır. TLOVR=Virolojik Cevabın Kaybına Kadar Geçen Süre

a: Van Elteren Testi

Bir randomize klinik çalışmada (M02-418), daha önce antiretroviral tedavi almamış 190 yetişkin günde bir veya iki kez lopinavir/ritonavir ile kombinasyon halinde verilen günde bir kez emtrisitabin ve tenofovir disoproskil 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, sırasıyla +185 hücre/mm<sup>3</sup> ve +196 hücre/mm<sup>3</sup> olmuştur.

HIV ve HBV ile ko-enfekte olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, emtrisitabin veya tenofovir disoproskil ile kombine antiretroviral tedavisinin, HIV enfeksiyonunu kontrol ettiğini ve HBV DNA'da (sırasıyla 3 log<sub>10</sub> azalma ya da 4'den 5'e log<sub>10</sub> azalma) bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Absorpsiyon:

Bir TRUVADA film kaplı tabletin, bir emtrisitabin 200 mg sert kapsül ve bir tenofovir disoproskil 245 mg film kaplı tablet ile biyoeşdeğerliği sağlıklı gönüllülere aç karnına tek doz uygulamanın ardından belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere oral TRUVADA uygulamasının ardından, emtrisitabin ve tenofovir disoproskil hızla emilir ve tenofovir disoproskil, tenofovire dönüştürülür. Serumda maksimum emtrisitabin ve tenofovir konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 0,5 ila 3 saat içinde gözlenir. TRUVADA yiyecek ile birlikte alındığında, aç karnına uygulamaya kıyasla, yağ içeriği yüksek veya düşük yemekle uygulandığında, maksimum tenofovir konsantrasyonlarına erişim ve tenofovir EAA ve C<sub>maks</sub> değerlerinde sırasıyla yaklaşık % 35 ve % 15'lik artış yaklaşık bir saatin dörtte üçü kadar bir gecikmeyle sonuçlanmıştır. Tenofovirin absorpsiyonunu optimize etmek için TRUVADA'nın yemekle birlikte alınması önerilir.

#### Dağılım:

İntravenöz uygulamanın ardından, emtrisitabin ve tenofovirin kararlı durum dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 1,4 L/kg ve 0,800 mL/kg'dır. Emtrisitabin veya tenofovir disoproskilin oral uygulamasından sonra, tenofovir ve emtrisitabin vücutta yaygın olarak dağılır. Emtrisitabinin *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine bağlanması % 4'ün altındadır ve 0,02 ila 200 µg/mL aralığındaki konsantrasyonda bağımsızdır. 0,01 ila 25 µg/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 disoproksilin ve tenofovirin CYP450 enzimlerinin substratları olmadığı belirlenmiştir. Emtrisitabin ve tenofovir, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir. Ayrıca, emtrisitabin glukuronidasyondan sorumlu enzim olan üridin-5'-difosfoglukuronil transferazı inhibe etmemiştir.

### Eliminasyon:

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

Tenofovir primer olarak böbreklerden hem filtrasyon ve aktif tübüler taşınma sistemi ile atılır; intravenöz uygulama sonrasında idrarda atılan dozun yaklaşık % 70-80'i değişmemiş haldedir. Tenofovirin görünen klerensi ortalama yaklaşık 307 ml/dk'dır. Renal klerensin ise yaklaşık 210 ml/dk olduğu tahmin edilmektedir ve glomerüler filtrasyon hızından fazladır. Bu da aktif tübüler sekresyonun tenofovir eliminasyonunun önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Oral uygulamadan sonra, tenofovirin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Yaşlılar

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

### Cinsiyet

Emtrisitabin ve tenofovirin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir.

### Etnik yapı:

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

### Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda (18 yaş altı) TRUVADA ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Tenofovirin kararlı durum farmakokinetiği vücut ağırlığı  $\geq 35$  kg olan HIV 1 ile enfekte 8 adolesan hastada (yaşları 12 ila  $< 18$ ) ve yaşları 2 ila  $< 12$  olan HIV 1 ile enfekte 23 çocukta değerlendirilmiştir. Oral günlük tenofovir disoproksil 245 mg veya maksimum 245 mg doza kadar 6,5 mg/kg vücut ağırlığı tenofovir disoproksil dozları alan bu pediyatrik hastalarda elde

edilen tenofovir maruziyeti, günde bir kez tenofovir disoproksil 245 mg dozu alan yetişkinlerde elde edilen maruziyetlere benzerdir. 2 yaşın altındaki çocuklarda tenofovir disoproksil ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Genel olarak, emtrisitabinin bebekler, çocuklar ve adolesanlardaki (4 aylıktan 18 yaşına kadar) farmakokinetiği yetişkinlerde görülenlerle benzerdir.

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

### Böbrek yetmezliği:

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

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama (% CV) emtrisitabin ilaç maruziyeti 12 (% 25) µg •sa/mL'den ve hafif, orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 20 (% 6) µg •sa/mL, 25 (% 23) µg •sa/mL ve 34 (% 6) µg •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 gönüllülerde 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 fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TRUVADA için artan doz aralığının, normal böbrek fonksiyonu olan HIV-1 ile enfekte hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek pik plazma konsantrasyonlarına ve daha düşük C<sub>min</sub> seviyelerine yol açması beklenmektedir. Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olan gönüllülerde, diyaliz arasında ilaç maruziyetleri emtrisitabinin 72 saatten sonra 53 (% 19) µg.sa/mL'ye ve tenofovirin 48 saatten sonra 42,857 (% 29) ng.sa/mL'ye yükselmesine neden olmuştur.

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

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

## Karaciğer yetmezliği

TRUVADA'nın farmakokinetiği karaciğer fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde çalışılmamıştır.

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

Tenofovir disoproksil 245 mg tek dozu Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan karaciğer fonksiyon bozukluğunun değişen derecelerindeki non-HIV enfekte gönüllülere uygulanmıştır. Tenofovirin farmakokinetiği, karaciğer fonksiyon bozukluğu 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 fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda 289 (% 46) ng/mL ve 2,310 (% 43,5) ng.saat/mL ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda 305 (% 24,8) ng/mL ve 2,740 (% 44) 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 verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

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

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

Sıçanlar ve farelerde oral karsinogenesis çalışmaları 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, peri ve postnatal toksisite çalışmalarında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil yavruların viabilite indeksini ve

vücut ağırlığını azaltmıştır.

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

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği

Kroskarmelloz sodyum  
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen laktoz)  
Magnezyum stearat (E572)  
Mikrokristalin selüloz (E460)  
Prejelatinize nişasta (glutensiz)

#### Kaplama maddesi:

Gliserol triasetat (E1518)  
Hipromelloz (E464)  
İndigo karmin alüminyum lake (E132)  
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen laktoz)  
Titanyum dioksit (E171)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yok.

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır. Şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çocukların açamayacağı bir kapağı ve silika jel nem çekicisi bulunan ve 30 film kaplı tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' 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**

122/44

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

İlk ruhsat tarihi: 19.06.2007  
Ruhsat yenileme tarihi: 29.04.2013

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**