

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPSYL 245 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet, 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğer 300 mg tenofovir disoproksil fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her film tablet 182.56 mg laktoz monohidrat içerir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.
Damla şeklinde açık mavi film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HEPSYL, yetişkinlerde kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.

Bu endikasyon, aktif viral replikasyonu olan kompanse karaciğer fonksiyonuna sahip HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'si ve yüksek serum alanin aminotransferazları (ALT) veya histolojik olarak aktif hastalığı bulunan, nükleozid almamış ve nükleozid deneyimine sahip yetişkin hastalardaki histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik cevaplara dayanmaktadır.

HEPSYL, HIV-1 ile enfekte olmuş 18 yaşın üzerindeki yetişkinlerin tedavisinde diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.

HEPSYL'in faydasının gösteriminde, viral yükü yüksek (> 100,000 kopya/ml) hastalar dahil, daha önce tedavi görmemiş hastalardaki bir çalışmanın ve önceden antiretroviralle tedavi edilmiş, erken virolojik başarısızlık gözlenen (< 10,000 kopya/ml, çoğu hastada < 5,000 kopya/ml) hastalardaki düzenli tedaviye (genellikle üçlü tedavi) tenofovir disoproksilin eklendiği çalışmaların sonuçları esas alınmaktadır.

Antiretroviral rejimin başarısız olduğu hastalar için yeni bir rejime karar verirken, farklı tıbbi ürünlerle ilişkili mutasyonların biçimlerine ve hastaların tedavi hikayesine dikkat edilmelidir. Uygun olduğunda, direnç testi yapılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kronik hepatit B ve/veya HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

İstisnai durumlarda, yutmada zorluk çeken hastalarda, HEPSYL film tablet en az 100 ml su, portakal suyu veya üzüm suyunda eritildikten sonra kullanılabilir.

Yetişkinler:

Kronik hepatit B tedavisi veya HIV tedavisi için önerilen doz, günde bir kez yiyeceklerle beraber veya aç karına alınan bir tablettir.

Kronik hepatit B: HBsAg kaybı veya HBsAg serokonversiyonu varsa, tenofovir disoproksil fumarat tedavisi kesilebilir; diğer taraftan optimum tedavi süresi bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Tenofovir, böbrek yoluyla atılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tenofovire maruziyet artar (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, hafif böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak.) hastalarda günde bir kez tenofovir disoproksil fumarat uygulanmasını desteklemektedir. Kreatinin klerensi < 50 ml/dak. olan tüm hastalarda, aşağıda ayrıntılarıyla belirtildiği gibi doz aralığı ayarlaması gerekmektedir.

Aşağıdaki, bu popülasyona yönelik doz aralığını ayarlama kılavuzları, hemodiyaliz gerektiren son safha böbrek hastalığı dahil değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan HIV ve hepatit B virüsü ile enfekte olmamış hastalarda tek doz farmakokinetik verilerinin modellenmesine dayanmaktadır ve optimal olmayabilir. Dolayısıyla, bu hastalarda tedaviye verilen klinik cevap ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

| | Kreatinin Klerensi (ml/dak)* | | | Hemodiyaliz Hastaları |
|---|--|--------------------------|-------------------------------|---|
| | 50-80 | 30-49 | 10-29 | |
| Önerilen Tenofovir Disoproksil 245 mg Doz Aralığı | Her 24 saatte bir tablet (ayarlamaya gerekmez) | Her 48 saatte bir tablet | Her 72 - 96 saatte bir tablet | Hemodiyaliz seansının tamamlanmasından sonra her 7 günde bir tablet** |

* İdeal vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanmıştır.

** Genel olarak, her biri yaklaşık 4 saat süren haftada üç hemodiyaliz seansı olduğu varsayılarak veya kümülatif 12 saatlik hemodiyaliz sonrasında haftada bir doz.

Kreatinin klerensi 10 ml/dak.'dan daha az olan, hemodiyalize girmeyen hastalar için hiçbir doz önerisi oluşturulamamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik olarak ilgili farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek duyulmaz (bkz. Bölüm 5.2).

HEPSYL, HIV ko-enfeksiyonu olan veya olmayan kronik hepatit B'li hastalarda kesilirse, hastalar, hepatitin kötüleştiğine dair kanıt açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklarda ve 18 yaşına kadar olan gençlerde: 18 yaşın altındaki hastalarda HEPSYL'in etkinlik ve güvenilirliği tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). 18 yaşın altındaki hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın etkinlik ve güvenilirliğini gösteren başka veriler elde edilene kadar, HEPSYL, çocuklarda veya 18 yaşına kadar olan gençlerde kullanılmamalıdır.

Yaşlılar: 65 yaşın üzerindeki hastalar için üzerinde doz önerilerinde bulunulacak herhangi bir veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

HEPSYL, içerdiği etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlatılmadan önce hepatit B virüsü ile enfekte olmuş tüm hastalara HIV antikör testi önerilmelidir (bkz. HIV-1 ve hepatit B'nin ko-enfeksiyonu).

HEPSYL, tenofovir disoproksil fumarat (Truvada) içeren başka herhangi bir ilaçla birlikte alınmamalıdır.

Tenofovir disoproksil fumarat, adefovir dipivoksil (Hepsera) ile beraber uygulanmamalıdır. Tenofovir disoproksil fumarat, 18 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Böbrek fonksiyonu: Tenofovir, esas olarak böbreklerden atılır. Klinik uygulamada tenofovir disoproksil fumarat kullanımıyla böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği, yüksek kreatinin, hipofosfatemi ve proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Kreatinin klerensinin tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda hesaplanması ve böbrek fonksiyonunun da (kreatinin klerensi ve serum fosfat) ilk yılda her dört haftada bir ve ardından her üç ayda bir izlenmesi önerilir. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesine dikkat edilmelidir.

Günlük dozlarda tenofovir disoproksil fumarat alan, orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak), tenofovire maruziyet artabilir ve bu hastalarda doz aralığı ayarlaması gerekir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda belirlenmemiştir ve dolayısıyla tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin olası faydası olası renal toksisite riskine karşı değerlendirilmelidir. Önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda, uzun doz aralıklı tenofovir disoproksil fumarat tedavisine başlandıktan sonra, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi toksisite belirtilerine ek olarak viral yük değişimleri de dikkatle izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil fumarat alan herhangi bir hastada serum fosfat düzeyi <1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) veya kreatinin klerensi < 50 ml/dak olur ise, kan şekeri, kanda potasyum ve idrarda şeker konsantrasyonları ölçümleri dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 proksimal tübülopati). Kreatinin klerensi < 50 ml/dak olur ise tenofovir disoproksil fumaratın doz aralığı ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın veya serum fosfat düzeyi 1.0 mg/dl'nin (0.32 mmol/l) altına düşen hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ile yapılan tedaviye ara verilmesi de düşünülmelidir.

Yakın zamanda veya eşzamanlı olarak nefrotoksik ilaç (örn. aminoglikozidler, amfoterisin B, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, vankomisin, sidofovir veya interlökin 2) kullanan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımından kaçınılmalıdır. Tenofovir disoproksil fumarat ve nefrotoksik ajanların eşzamanlı kullanımı kaçınılmazsa, böbrek fonksiyonları her hafta izlenmelidir.

Aynı böbrek taşıyıcı, insan organik anyon taşıyıcısı 1 (hOAT1) tarafından salgılanan ilaçları (örn. nefrotoksik bir ilaç olarak bilinen sidofovir) kullanan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu böbrek taşıyıcısı (hOAT1), tübül sekresyondan ve kısmen tenofovir ve sidofovirin renal eliminasyonundan sorumlu olabilir. Sonuç olarak, eşzamanlı uygulandıklarında, bu ilaçların farmakokinetiği değişebilir. Mutlaka gerekli olmadıkça, bu ilaçların eşzamanlı kullanımı önerilmez, fakat eşzamanlı kullanımları kaçınılmaz ise, böbrek fonksiyonları haftada bir izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Kemik etkileri: HIV ile enfekte hastalarda, lamivudin ve efavirenzle kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, her iki tedavi grubunda kalça ve omurganın kemik mineral yoğunluğunda küçük azalmalar gözlenmiştir. Omurganın kemik mineral dansitesindeki azalmalar ve başlangıca göre kemik biyomarkerlerindeki değişimler, 144. haftada tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda anlamlı oranda daha büyüktür. Kalçanın kemik mineral dansitesindeki azalmalar, 96. haftaya kadar bu grupta anlamlı oranda daha büyüktür. Bununla birlikte, 144. haftadan sonra klinik olarak ilgili kemik anormallikleri açısından kırık riski artmamıştır. Eğer kemik anormalliklerinden şüpheleniliyor ise, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

Direnç: K65R mutasyonunu barındıran HIV suşlarıyla enfekte olmuş, antiretroviral deneyimine sahip hastalarda, tenofovir disoproksil fumarat kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Yaşlı hastalar: Tenofovir disoproksil fumarat 65 yaşın üzerindeki hastalarda incelenmemiştir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması olasıdır, bu nedenle yaşlı hastalar tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer hastalığı: Tenofovir ve tenofovir disoproksil fumarat, karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilmez.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatitin kötüleşmesi: Tenofovir disoproksil fumarat dahil hepatit B tedavisinin kesilmesi, şiddetli akut hepatit kötüleşmeleriyle ilişkili olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratı bırakan, hepatit B virüsü ile enfekte olmuş hastalar, 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 kötüleşmesi hepatic dekompanseasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez.

Hepatit C veya D ile ko-enfeksiyon: Hepatit C veya D virüsü ile ko-enfekte olmuş hastalarda tenofovirin etkinliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

HIV-1 ve hepatit B ile ko-enfeksiyon: Tenofovir disoproksil fumarat, HIV/ hepatit B virüsü ile ko-enfekte hastalarda, HIV direnci gelişme riskinden dolayı, yalnızca uygun antiretroviral kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanılmalıdır.

Laktik asidoz: Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatosteatoz ile ilişkili laktik asidoz rapor edilmiştir. Klinik öncesi ve klinik veriler, nükleozid analoglarının bir sınıf etkisi olan laktik asidozun görülme riskinin tenofovir disoproksil fumarat için düşük olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, tenofovir, nükleozid analogları ile yapısal olarak ilişkili olduğu için bu risk göz ardı edilemez. Erken semptomlar (semptomatik hiperlaktatemi) iyi huylu sindirim semptomları (bulantı, kusma ve abdominal ağrı), spesifik olmayan kırıklık, iştah kaybı, kilo kaybı, solunum semptomları (hızlı ve/veya derin nefes alma) veya nörolojik semptomları (motor zayıflık dahil) içerir. Laktik asidozun mortalitesi yüksektir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir. Laktik asidoz genel olarak tedaviden birkaç ay sonra ortaya çıkmıştır.

Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızla artan aminotransferaz düzeylerinin görülmesi durumunda nükleozid analogları ile tedaviye son verilmelidir.

Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı açısından bilinen diğer risk faktörleri ve hepatosteatozu olan (alkole bağlı olanlar dahil bazı tıbbi ürünler) hastalara (özellikle obez kadınlar) nükleozid analogları uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hepatit C ile ko-enfekte olan ve alfa interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hastalar da bir risk oluşturabilirler.

Yüksek risk altında bulunan hastalar yakından izlenmelidir.

HIV ile enfekte olmuş hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavisi, vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olayların uzun vadede sonuçları şu anda bilinmemektedir. Bu durumun mekanizması hakkındaki bilgi eksiktir. Viseral lipomatoz ile proteaz inhibitörleri ve lipoatrofi ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri arasında bir bağlantı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Daha yüksek lipodistrofi riski, ilerlemiş yaş gibi bireysel faktörler, uzun süreli antiretroviral tedavi gibi ilaca bağlı faktörler ve metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Klinik inceleme, yağın yeniden dağılımına ilişkin fiziksel belirtilere yönelik değerlendirmeyi içermelidir. Açlık serum lipidleri ve kan şekerinin ölçümüne dikkat edilmelidir. Lipid bozuklukları, klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

İmmün Reaktivasyon Sendromu: Kombine antiretroviral tedavinin (CART) 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 reaksiyonlar, tedavinin (CART) başlamasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis carinii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Osteonekroz: Etiolojinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immünosupresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi dahil) olduğunun düşünülmesine rağmen, osteonekroz vakaları özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya kombine antiretroviral tedaviye (CART) uzun süreli maruziyeti bulunan hastalarda rapor edilmiştir. Eklemlerde sızı ve ağrı, eklemlerde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde hastalara tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

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

Üçlü nükleozid tedavisi: Tenofovir disoproksil fumarat, günde tek doz rejimi halinde lamivudin ve abakavirin yanı sıra lamivudin ve didanozinle de kombine edildiğinde, HIV hastalarında yüksek oranda virolojik yetmezlik ve erken aşamada direnç geliştiği rapor edilmiştir.

Tenofovir disoproksil fumaratın cinsel temas veya kan kontaminasyonu aracılığıyla diğer insanlara HIV veya hepatit B virüsü bulaşma riskini ortadan kaldırdığının kanıtlanmadığı hastalara bildirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

HEPSYL, laktoz monohidrat içerir. Sonuç olarak, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glikoz galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro deneylerin sonuçlarına ve tenofovirin bilinen eliminasyon yoluna dayanarak, diğer tıbbi ürünler ile tenofoviri içeren CYP450 etkileşimleri potansiyeli düşüktür.

Tenofovir, hem filtrasyon hem de anyonik taşıyıcı (hOAT1) aracılığıyla aktif sekresyonla böbreklerden atılır. Anyonik taşıyıcıdan aktif olarak salgılanan diğer tıbbi ürünler (rn. sidofovir) ile tenofovir disoproksil fumaratın birlikte uygulanması, tenofovirin veya birlikte uygulanan tıbbi ürünün konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antiviral rnler ile birlikte kullanım

Emtrisitabin, lamivudin, entekavir, indinavir ve efavirenzin tenofovir disoproksil fumaratla birlikte uygulanmaları herhangi bir etkileşmeye yol açmamıştır.

Tenofovir disoproksil fumarat, lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, lopinavir ve ritonavirin farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Tenofovir disoproksil fumarat, lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, tenofovir EAA'ı yaklaşık %30 artmıştır. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları böbrek hastalıkları dahil tenofovire ilişikili advers olayları gclendirebilmiştir.

Didanozinin mide ortamına dayanıklı kapsülleri, tenofovir disoproksil fumarattan 2 saat önce veya birlikte uygulandığında, didanozin EAA'ı sırasıyla ortalama %48 ve %60 artmıştır. Tamponlanmış tabletler tenofovirden 1 saat önce uygulandığında didanozinin EAA'ındaki ortalama artış %44'tür. Her iki durumda da, hafif bir yemekle birlikte verilen tenofovir için farmakokinetik parametreler değişmemiştir. **Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir** (bkz. Bölüm 4.4).

Tenofovir disoproksil fumarat atazanavirle birlikte uygulandığında, atazanavir konsantrasyonlarında düşüş gözlenmiştir (atazanavir 400 mg'ye kıyasla, EAA ve C_{min} 'de sırasıyla %25 ve %40 oranında düşüş). Atazanavire ritonavir eklendiğinde, tenofovirin atazanavir C_{min} üzerindeki olumsuz etkisi anlamlı oranda düşmüşken, EAA'ındaki düşüş aynı büyüklükte olmuştur (atazanavir/ritonavir 300/100 mg'ye kıyasla EAA ve C_{min} 'de sırasıyla %25 ve %26 oranında düşüş). Atazanavir/ritonavirin tenofovir ile birlikte uygulanması tenofovir maruziyetinde artışla sonuçlanmıştır. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları, böbrek hastalıkları dahil tenofovire ilişikili advers olayları gclendirebilmiştir. Atazanavirin tenofovire kombinasyon halinde ritonavirle birlikte uygulanması klinik bir çalışmada gerçekleştirilmiştir.

Diğer etkileşimler

Tenofovir disoproksil fumarat, metadon, ribavirin, rifampisin (bkz. Bölüm 4.4) veya hormonal kontraseptif norgestimat/etinil östradiolün birlikte uygulanması herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Kombinasyon ürünü emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte uygulandığında takrolimusun farmakokinetiği değişmemiştir. Tek başına veya takrolimusla kombinasyon halinde uygulandığında tenofovirin farmakokinetik parametrelerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Tenofovir disoproksil fumarata maruz kalan gebelerle ilgili hiçbir klinik veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tenofovir disoproksil fumaratın gebelik, fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gelişen insan fetüslerine yönelik olası risklerin bilinmediği göz önünde bulundurulduğunda, tenofovir disoproksil fumarat, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili kontrasepsiyon ile beraber kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Tenofovir disoproksil fumarat, gebelik sırasında yalnızca gerekli olduğu durumlarda ve olası faydası fetüse yönelik olası riske üstün olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir. Tenofovirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Genel bir kural olarak, bebeğe HIV ve hepatit B virüsü bulaşmasını engellemek için, HIV ve hepatit B virüsü ile enfekte kadınlar bebeklerini hiçbir koşulda emzirmemelidir.

Fertilite

Siçanlarda çiftleşme veya fertilite üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bununla birlikte, hastalar, tenofovir disoproksil fumarat tedavisi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda belirtilen advers etkiler HIV ve HBV hastalarının dahil olduğu klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası deneyime aittir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$) veya "bilinmiyor" raporları dahil çok seyrek ($\leq 1/10.000$) olarak tanımlanmaktadır. Bazı olaylar, bilinmeyen büyüklükte bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, her zaman sıklık tahminleri yapılamaz.

• HIV-1:

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi 24 hafta süreyle diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyon şeklinde tenofovir disoproksil fumarat (n = 443) veya plasebo (n = 210) ile tedavi edilen, 653 tedavi deneyimine sahip hastadaki iki çalışmada ve ayrıca daha önce tedavi görmemiş 600 hastanın 144 hafta süreyle lamivudin ve efavirenz ile kombinasyon halinde 245 mg tenofovir disoproksil fumarat (n = 299) veya stavudin (n = 301) tedavisi aldığı bir çift-kör karşılaştırmalı kontrollü çalışmada edinilen deneyime dayanmaktadır.

Hastaların yaklaşık üçte birinin, diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat tedavisi sonrasında istenmeyen etkiler yaşaması beklenebilir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif ila orta şiddette gastrointestinal olaylardır.

Tedaviyle ilişkisi şüpheli (en azından olası) istenmeyen etkiler vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: ishal, bulantı,

kusma Yaygın: gaz

Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'i, gastrointestinal olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır.

Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmektedir (bkz. 4.4).

Kombine antiretroviral tedavi, HIV hastalarında periferik ve fasyal subkütan yağ kaybı, intra-abdominal ve viseral yağda artış, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo kamburu) dahil vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmektedir.

Lamivudin ve efavirenz ile kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, tenofovir disoproksil alan hastalar, stavudin alan hastalara kıyasla daha düşük lipodistrofi insidansı göstermiştir. Tenofovir disoproksil fumarat kolu da, karşılaştırma koluna kıyasla, trigliserid ve toplam kolesterolde anlamlı oranda daha küçük ortalama artışlar göstermiştir.

Kombine antiretroviral tedavi (CART) başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir (bkz. 4.4).

Özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya kombine antiretroviral tedaviye (CART) uzun süreli maruziyeti olan hastalarda osteonekroz vakaları rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

• **Hepatit B:**

Advers reaksiyonların değerlendirilmesinde, kronik hepatit B'li ve kompanse karaciğer hastalığı olan 641 hastanın, 48 hafta süreyle günde 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) (n = 426) veya günde 10 mg adefovir dipivoksil (n = 215) tedavisi aldığı çift kör, karşılaştırmalı, kontrollü iki çalışmada edinilen deneyim esas alınmaktadır.

Tedaviyle şüpheli (en azından olası) ilişkisi bulunan advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir.

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: bulantı

- **Pazarlama sonrası deneyim:**

Klinik çalışmalara ait advers reaksiyon raporlarına ek olarak, tenofovir disoproksil fumaratın onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki olası advers reaksiyonlar da tanımlanmıştır. Bu olaylar, bilinmeyen büyüklükte bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, her zaman sıklık tahminleri yapılamayabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: hipofosfatemi

Seyrek: laktik asidoz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Çok seyrek: dispne

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: amilaz düzeyinde artış

Seyrek: pankreatit

Çok seyrek: karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları:

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış (en çok AST, ALT, GGT)

Çok seyrek: hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: döküntü

Müskuloskeletal ve bağ dokusu hastalıkları:

Bilinmiyor: miyopati, osteomalazi (her ikisi de proksimal renal tübülopatiyle ilişkilidir)

Böbrek ve idrar yolları hastalıkları:

Seyrek: böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil), kreatinin düzeyinde artış, proteinüri, böbrek yetersizliği

Çok seyrek: akut tübüler nekroz, poliüri

Bilinmiyor: nefrit (akut interstisyel nefrit dahil), nefrojenik diabetes insipidus.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok seyrek: asteni

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı olduğu takdirde, hasta toksisite belirtileri için izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3) ve gereken şekilde standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

Tenofovir, hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir; tenofovirin medyan hemodiyaliz klerensi 134 ml/dak'tır. Tenofovirin peritoneal diyaliz ile eliminasyonu araştırılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, ATC kodu: J05AF07

Tenofovir disoproksil fumarat, ön ilaç olan tenofovir disoproksilin fumarat tuzudur. Tenofovir disoproksil absorbe edilir ve bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analogu olan etkin madde tenofovire dönüştürülür. Tenofovir daha sonra dinlenme halinde ve aktive T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu sellüler enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan etkin metabolit tenofovir difosfata dönüştürülür. Tenofovir difosfatın intrasellüler yarı ömrü, aktive periferel kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) 10 saat, dinlenme halindeki periferel kan mononükleer hücrelerinde ise 50 saattir. Tenofovir difosfat, doğal deoksiribonükleotid substratı ile doğrudan bağlanma rekabeti yaparak viral polimerazları inhibe eder ve DNA'ya girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Tenofovir difosfat sellüler polimerazlar α , β ve γ 'nın zayıf bir inhibitörüdür. Tenofovir difosfatın HIV-1 revers transkriptaza karşı kinetik inhibisyon sabitiyle (K_i) ($0.02 \mu\text{mol/l}$) karşılaştırıldığında, insan DNA polimeraz α 'ya karşı K_i değeri bundan 200 kat daha fazla ($5.2 \mu\text{mol/l}$), insan DNA polimeraz β ve γ 'ya karşı K_i değeri ise bundan 3,000 kat daha fazladır (sırasıyla 81.7 ve $59.5 \mu\text{mol/l}$). Tenofovir difosfat, $0.18 \mu\text{mol/l}$ 'lik K_i değeriyle HBV polimerazı inhibe eder. $300 \mu\text{mol/l}$ 'ye kadar olan konsantrasyonlardaki tenofovir, *in vitro* tayinlerde, mitokondriyal DNA sentezi ya da laktik asit üretimi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Tenofovirin, retrovirüsler ve hepadnovirüslere karşı *in vitro* antiviral aktivitesi vardır.

HIV-1: HTV-1_{III}B'nin doğal tip laboratuvar suşunun %50 inhibisyonu (IC_{50}) için gereken tenofovir konsantrasyonu, lenfoid hücre serilerinde $1-6 \mu\text{mol/l}$, PBMC'lerdeki primer HIV-1 alt tip B izolatlarına karşı ise $1.1 \mu\text{mol/l}$ 'dir. Tenofovir ayrıca HIV-1 alt tipleri A, C, D, E, F, G ve O'ya ve primer monosit/makrofaj hücrelerinde HIV_{BaL}'a karşı etkindir. Tenofovir, MT-4 hücrelerinde $4.9 \mu\text{mol/l}$ 'lik IC_{50} ile HIV-2'ye karşı ve HepG2 2.2.15 hücrelerinde $1.1 \mu\text{mol/l}$ 'lik IC_{50} ile hepatit B virüsüne karşı *in vitro* aktivite gösterir.

Tenofovirin aktivitesi, didanozin direnci (L74V), zalsitabin direnci (T69D) ve multinükleozid ilaç direnci (Q151M kompleksi) mutasyonlarını gösteren rekombinant HIV-1'e karşı doğal tip IC_{50} 'nin iki katı dahilinde kalır. Tenofovirin HIV-1 sarmallarına ve zidovudinle ilişkili mutasyonlara karşı aktivitesinin, bu direnç mutasyonlarının tipine ve sayısına bağlı olduğu görülmektedir. T215Y mutasyonu olması halinde, IC_{50} 'nin iki kat arttığı gözlenmiştir. Zidovudinle ilişkili birden çok mutasyonu (ortalama 3.4) bulunan 10 numunede, IC_{50} 'nin ortalama 3.7 kat arttığı gözlenmiştir (aralık: 0.8 ila 8.4).

T69S çift eklemeli multinükleozid dirençli HIV-1'in tenofovire duyarlılığı azalmıştır ($IC_{50} >10$ kat). Tenofovir, K103N veya Y181C mutasyonları ile nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitöre dirençli HIV-1'e karşı tam aktivite gösterir. Hedeflenen farklı viral enzimlerden dolayı proteaz inhibitörü direnç mutasyonlarına karşı çapraz direnç beklenmemektedir.

Tenofovire duyarlılığı 3-4 kat azalmış HIV-1 suşları ve revers transkriptazdaki K65R mutasyonu *in vitro* olarak belirlenmiştir. Revers transkriptazdaki K65R mutasyonu da zalsitabin, didanozin ve abakavir tarafından seçilebilir ve zalsitabin, didanozin, abakavir ve lamivudine duyarlılığın azalmasına neden olur (sırasıyla 14, 4, 3 ve 25 kat). K65R

mutasyonunu barındıran izolatları bulunan, antiretroviral deneyimine sahip hastalarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatit B virüsü: Tenofovirin hepatit B virüsüne karşı *in vitro* antiviral aktivitesi HepG2.2.2.15 hücre dizisinde değerlendirilmiştir. Tenofovire yönelik EC₅₀ değerleri 0.14 ila 1.5 µmol/l aralığındadır. CC₅₀ (%50 sitotoksosite konsantrasyonu) değerleri > 100 µmol/l'dir. Tenofovir difosfat, 0.18 µmol/l K_i (inhibisyon sabiti) değeriyle rekombinant HBV polimerazı inhibe eder. Nükleozid anti- hepatit B virüsü revers transkriptaz inhibitörleri lamivudin, telbivudin ve entekavir ile tenofovirin *in vitro* ilaç kombinasyon çalışmalarında, ilave anti-hepatit B virüsü aktivitesi gözlenmiştir. Tenofovir ve emtrisitabin kombinasyonu ile sinerjistik etkilere hafif katkı gözlenmiştir.

HIV-1'deki klinik etkinlik: Tenofovir disoproksil fumaratın tedavi deneyimine sahip veya daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdeki etkisi, tedavi deneyimine sahip, HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdeki 48 haftalık çalışmalarda gösterilmiştir.

GS-99-907 çalışmasında, tedavi deneyimine sahip 550 hasta, plasebo veya 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) ile 24 hafta tedavi edilmiştir. Başlangıçtaki ortalama CD4 hücre sayımı 427 hücre/mm³, başlangıçtaki ortalama plazma HIV-1 RNA düzeyi 3.4 log₁₀ kopya/ml (hastaların %78'inin 5,000 kopya/ml'den az viral yükü vardır) ve önceki HIV tedavisi süresi ortalama 5.4 yıldır. 253 hastadan alınan HIV izolatlarının başlangıç genotopik analizi, hastalarının %94'ünde nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile ilişkili HIV-1 direnç mutasyonlarının bulunduğunu, %58'inde proteaz inhibitörleri ile ilişkili mutasyonlar bulunduğunu ve %48'inde non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile ilişkili mutasyonlar bulunduğunu ortaya koymuştur.

24. haftada, log₁₀ plazma HIV-1 RNA düzeyindeki başlangıca göre zaman ağırlıklı ortalama değişim (DAVG₂₄), plasebo ve 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) alan kişiler için -0.03 log₁₀ kopya/ml ve -0.61 log₁₀ kopya/ml'dir (p< 0.0001). M41L veya L210W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili 3 veya daha fazla mutasyonu (TAM) bulunan hastalar, 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) tedavisine azalan duyarlılık göstermiştir. Virolojik cevap, > 10 kat zidovudin fenotipik direncine sahip viral izolatları bulunan hastalarda önemli ölçüde azalmıştır. CD4 sayımı için 24. haftada (DAVG₂₄) başlangıca göre zaman ağırlıklı ortalama değişimde 245 mg tenofovir disoproksil fumarat lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (245 mg tenofovir disoproksil fumarat için +13 hücre/mm³e karşı plasebo için -11 hücre/mm³, p değeri = 0.0008). Tenofovir disoproksil fumarata antiviral cevap 48 hafta boyunca sürmüştür (DAVG₄₈ -0.57 log₁₀ kopya/ml'dir, HIV-1 RNA düzeyi 400 veya 50 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı sırasıyla %41 ve %18'dir). 245 mg tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen sekiz hasta (%2) ilk 48 hafta içinde K65R mutasyonu geliştirmiştir.

GS-99-903 çalışmasının 144 haftalık, çift-kör, etkin madde kontrollü fazında, antiretroviral tedavi görmemiş, HIV-1 ile enfekte hastalarda lamivudin ve efavirenz ile kombinasyon halinde kullanıldığında stavudine karşı 245 mg tenofovir disoproksil fumaratın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki ortalama CD4 hücre sayımı, 279 hücre/mm³tür, başlangıçtaki ortalama plazma HIV-1 RNA düzeyi 4.91 log₁₀ kopya/ml'dir, hastaların %19'unda semptomatik HIV-1 enfeksiyonu ve %18'inde AIDS vardır. Hastalar başlangıçtaki HIV-1 RNA ve CD4 sayımına göre gruplandırılmıştır. Hastaların %43'ünün başlangıçtaki viral yükü > 100,000 kopya/ml'dir ve %39'unun CD4 hücre sayımı < 200 hücre/ml'dir.

Tedavi amaçlı analize göre (eksik veriler ve antiretroviral tedavide (ART) değişiklik başarısızlık olarak düşünülmektedir), 48 haftalık tedavide HIV-1 RNA düzeyi 400 kopya/ml ve 50 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı 245 mg tenofovir disoproksil fumarat kolunda sırasıyla %80 ve %76 iken, bu oranlar stavudin kolunda %84 ve %80'dir. 144. haftada, HIV-1 RNA düzeyi 400 kopya/ml ve 50 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı, 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) kolunda sırasıyla %71 ve %68 iken, bu oran stavudin kolunda %64 ve %63'tür.

48 haftalık tedavide HIV-1 RNA ve CD4 sayımında başlangıca göre ortalama değişim her iki tedavi grubunda da benzer olmuştur (245 mg tenofovir disoproksil fumarat ve stavudin gruplarında sırasıyla $-3.09 \log_{10}$ ve $-3.09 \log_{10}$ kopya/ml; $+169$ ve $+167$ hücre/mm³). 144 haftalık tedavide, başlangıca göre ortalama değişim her iki tedavi grubunda da benzer kalmıştır (245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) ve stavudin gruplarında sırasıyla -3.07 ve $-3.03 \log_{10}$ kopya/ml; $+263$ ve $+283$ hücre/mm³). Başlangıçtaki HIV-1 RNA ve CD4 sayımından bağımsız olarak, 245 mg tenofovir disoproksil fumarat tedavisine tutarlı bir cevap elde edildiği görülmüştür.

Tenofovir disoproksil fumarat grubundaki hastalarda, etkin tedavi grubuna göre önemsiz derecede daha yüksek oranda K65R mutasyonu oluşmuştur (%2.7 karşı %0.7). K65R mutasyonu bulunan tüm vakalarda efavirenz veya lamivudin direnci mutasyon oluşumundan önce vardır veya mutasyon oluşumuyla birlikte ortaya çıkmıştır. 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) kolunda sekiz hastada K65R'yi gösteren HIV vardır, bunlardan 7'si tedavinin ilk 48 haftasında ve sonuncusu 96. haftada meydana gelmiştir. 144. haftaya kadar başka hiçbir K65R mutasyonu gözlenmemiştir. Hem genotipik hem de fenotipik analizlerden, tenofovir karşı direnç gelişimine ilişkin başka yollar olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Kronik hepatit B'deki klinik etkinlik: Tenofovir disoproksil fumaratın faydasının gösteriminde, önceki tedavinin başarısız olduğuna dair klinik kanıt bulunan kompanse karaciğer hastalığı olan, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'li yetişkinlerdeki ve HIV-1 ve hepatit B virüsü ile ko-enfekte hastalardaki histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik cevaplar esas alınmaktadır. Bu klinik çalışmalarda, başlangıçta hastalarda aktif viral replikasyon vardır. Tenofovir disoproksil fumarat, lamivudine dirençle ilişkili mutasyonları içeren hepatit B virüslü hastalarda anti- hepatit B virüsü aktivitesi göstermiştir.

Kompense karaciğer hastalığı olan hastalarda edinilen deneyim: Kompense karaciğer hastalığı olan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ile adefovir dipivoksilin karşılaştırıldığı iki randomize, faz 3 çift kör çalışmadan 48 hafta boyunca elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. GS-US-174-0103 çalışması HBeAg pozitif 266 (randomize ve tedavi edilmiş) hastada gerçekleştirilirken, GS-US-174-0102 çalışması HBeAg negatif ve HBeAg pozitif 375 (randomize ve tedavi edilmiş) hastada gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmaların her ikisinde de, tenofovir disoproksil fumarat, tam cevap birincil etkinlik bitiş noktası açısından (HBV DNA düzeyleri < 400 kopya/ml ve Knodell fibrozunda kötüleşme olmadan Knodell nekroenflamatuvar skorunda en az 2 puanlık iyileşme olarak tanımlanmaktadır) adefovir dipivoksilden anlamlı oranda üstündür. 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) tedavisi ayrıca, adefovir dipivoksil 10 mg tedavisiyle karşılaştırıldığında, HBV DNA düzeyleri < 400 kopya/ml olan, anlamlı oranda daha fazla hastayla ilişkilendirilmiştir. Her iki tedavide de, 48.haftada histolojik cevap (Knodell

fibrozunda kötüleşme olmadan Knodell nekroenflamatuvar skorunda en az 2 puanlık iyileşme olarak tanımlanmaktadır) açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (bkz. Tablo 1). GS-US-174-0103 çalışmasında, 48. haftada, tenofovir disoproksil fumarat grubunda adefovir dipivoksil grubuna göre anlamlı oranda daha fazla hasta normal değerlerine dönmüş ALT düzeylerine sahiptir ve HBsAg kaybına ulaşmıştır (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Kompanse HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda 48.haftadaki etkinlik parametreleri

| Parametre | 174-0102 Çalışması (HBeAg Negatif) | | 174-0103 Çalışması (HBeAg Pozitif) | |
|---|--|----------------------------------|--|---------------------------------|
| | 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) n= 250 | 10 mg adefovir dipivoksil n= 125 | 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) n= 176 | 10 mg adefovir dipivoksil n= 90 |
| Tam Cevap (%)^a | 71* | 49 | 67* | 12 |
| Histoloji | | | | |
| Histolojik Cevap (%) ^b | 72 | 69 | 74 | 68 |
| HBV DNA (%) < 400 kopya/ml (< 69 IU/ml) | 93* | 63 | 76* | 13 |
| ALT (%) Normalize ALT ^c | 76 | 77 | 68* | 54 |
| Seroloji (%) HBeAg Kaybı/Serokonversiyon | geçerli değildir | geçerli değildir | 22/21 | 18/18 |
| HBsAg Kaybı/Serokonversiyon | 0/0 | 0/0 | 3*/1 | 0/0 |

* adefovir dipivoksile karşı $p < 0.05$,

^a Tam cevap, HBV DNA düzeyleri < 400 kopya/ml ve Knodell fibrozunda kötüleşme olmadan Knodell nekroenflamatuvar skorunda en az 2 puanlık iyileşme olarak tanımlanmaktadır,

^b Knodell fibrozunda kötüleşme olmadan Knodell nekroenflamatuvar skorunda en az 2 puanlık iyileşme,

^c ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta ULN'nin üzerinde olan hastalar dahildir.

Tenofovir disoproksil fumarat, adefovir dipivoksil ile karşılaştırıldığında HBV DNA düzeyleri saptanamayan (<169 kopya/ml [< 29 IU/ml]; Roche Cobas Taqman HBV tayininin ölçüm limiti), anlamlı oranda daha fazla hasta ile ilişkilendirilmiştir (sırasıyla GS-US-174-0102 çalışması; %91, %56 ve GS-US-174-0103 çalışması; %69, %9).

GS-US-174-0102 ve GS-US-174-0103 çalışmaları birleştirildiğinde, başlangıçta nükleozid deneyimi olan (n=51) ve daha önce nükleozid tedavisi görmemiş (n=375) hastalar ile ALT'si

normal (n=21) ve anormal (n=405) olan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat tedavisine verilen cevap karşılaştırılabilir nitelikte olmuştur. Nükleozid deneyimi olan 51 hastadan 49'u önceden lamivudinle tedavi edilmiştir. Nükleozid deneyimi olan hastaların %73'ü ve daha önce nükleozid tedavisi görmemiş hastaların %69'u tedavide tam cevaba ulaşmıştır; daha önce nükleozid tedavisi görmemiş hastaların %90'ı ve nükleozid deneyimi olan hastaların %88'i, <400 kopya/ml'lik HBV DNA supresyonuna ulaşmıştır. Başlangıçta ALT'si normal hastaların tamamı ve başlangıçta ALT'si anormal hastaların %88'i < 400 kopya/ml'lik HBV DNA supresyonuna ulaşmıştır.

Önceden lamivudin deneyimi bulunan, HIV-1 ve kronik hepatit B ile ko-enfekte hastalardaki 48 haftalık randomize, çift kör, kontrollü bir 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) çalışmasında (ACTG 5127 Çalışması), tenofovir koluna randomize edilen hastalarda başlangıçtaki ortalama serum HBV DNA düzeyleri 9.45 log₁₀ kopya/ml'dir (n=27). 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) tedavisi, 48 haftalık verilerin bulunduğu hastalarda (n=18), başlangıca göre serum HBV DNA'sında -5.74 log₁₀ kopya/ml'lik ortalama bir değişimle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, 48. haftada hastaların %61'inde ALT normaldir.

Persistan viral replikasyonu bulunan hastalardan edinilen deneyim: 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) veya 245 tenofovir disoproksil (fumarat olarak) artı 200 mg emtrisitabinin etkinliği ve güvenilirliği, 24 haftadan uzun süreyle 10 mg adefovir dipivoksil alırken, persistan viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopya/ml) olan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda randomize, çift kör bir çalışmada (GS-US-174-0106 Çalışması) değerlendirilmektedir. 24. Haftada genel olarak, tenofovir içeren rejimle tedavi, HBV DNA'sı < 400 kopya/ml [< 69 IU/ml] olan hastaların %77'sinde (46/60) ve HBV DNA'sı saptanamayan (169 kopya/ml'nin altında [< 29 IU/ml] Roche Cobas TaqMan HBV tayininin ölçüm limiti) hastaların %62'sinde (37/60) sonuçlanmıştır. Ayrıca, 24. Haftada, ALT'si normal olan hastaların yüzdesi %68'dir (42/62).

Klinik Direnç: 426 HBeAg negatif (GS-US-174-0102, n=250) ve HBeAg pozitif (GS-US-174-0103, n=176) hasta, HBV polimerazdaki genotipik değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Genotipik değerlendirmeler, 48. Haftada HBV DNA'sı > 400 kopya/ml olan tüm hastalarda yapılmıştır. Tenofovir disoproksil fumarat direnci ile ilişkili hiçbir mutasyon tanımlanmamıştır.

Çapraz direnç: Hepatit B virüsü revers transkriptaz inhibitörleri arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Hücre esaslı tayinlerde, lamivudin ve telbivudine direnç ile ilişkili rtV173L, rtL180M ve rtM204I/V mutasyonlarını gösteren hepatit B virüsü suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 0.7 ila 3.4 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. Entekavire direnç ile ilişkili rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ve rtM250V mutasyonlarını gösteren hepatit B virüsü suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 0.6 ila 6.9 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. Adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları rtA181V ve rtN236T'yi gösteren hepatit B virüsü suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 2.9 ila 10 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. rtA181T mutasyonunu içeren virüsler EC₅₀ değerleri doğal tip virüsün 1.5 katı değerleri ile tenofovire duyarlı kalmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Tenofovir disoproksil fumarat, *in vivo* olarak hızla tenofovir ve formaldehide dönüşen, suda çözünen bir ester ön ilaçtır.

Tenofovir, hücre içinde tenofovir monofosfata ve aktif bileşen tenofovir difosfata dönüşür.

Emilim

HIV ile enfekte hastalara tenofovir disoprosil fumaratın oral uygulanmasından sonra, tenofovir disoprosil fumarat hızla emilir ve tenofovire dönüştürülür. Maksimum tenofovir konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 1 saat içinde veya yiyecek ile alındığında iki saat içinde gözlenmiştir. Açlık halindeki hastalarda tenofovir disoprosil fumarattan tenofovirin oral biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir. Yağ içeriği yüksek yemek, tenofovir EAA'ında yaklaşık %40 ve C_{maks} 'ta yaklaşık %14'lük bir artışla oral biyoyararlanımı artırmıştır. Tenofovir disoprosil fumaratın ilk dozundan sonra, serumdaki medyan C_{maks} 213 ila 375 ng/ml arasında değişmiştir.

Dağılım

Intravenöz uygulama sonrasında, tenofovirin kararlı durum dağılım hacminin yaklaşık 800 ml/kg olduğu tahmin edilmektedir. Tenofovir disoprosil fumaratın oral uygulanmasından sonra tenofovir, böbrek, karaciğer ve bağırsak içeriği gibi birçok dokuya en yüksek konsantrasyonlarda dağılmaktadır (klinik öncesi çalışmalar). 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

In vitro çalışmalar, tenofovir disoprosil fumaratın veya tenofovirin CYP450 enzimleri için substratları olmadığını belirlemiştir. Ayrıca, *in vivo* gözlenenden önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda (yaklaşık 300 kat), tenofovir, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP450 izoformlarının (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 veya CYP1A1/2) herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir.

100 µmol/l konsantrasyondaki tenofovir disoprosil fumaratın, CYP1A1/2 substrat metabolizmasında küçük (%6) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın gözleendiği CYP1A1/2 dışında, herhangi bir CYP450 izoformu üzerinde etkisi yoktur. Bu verilere dayanarak, tenofovir disoprosil fumarat ve CYP450 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünleri kapsayan klinik olarak anlamlı etkileşimlerin görülmesi olası değildir.

Eliminasyon

Tenofovir hem filtrasyon hem de etkin tübüler taşıma sistemi ile esasen böbreklerden atılır; intravenöz uygulama sonrasında idrarda atılan dozun yaklaşık %70-80'i değişmemiş haldedir. Toplam klerensin yaklaşık 230 ml/saat/kg (yaklaşık 300 ml/dak) olduğu tahmin edilmektedir. Renal klerensin ise yaklaşık 160 ml/saat/kg (yaklaşık 210 ml/dak) olduğu tahmin edilmektedir ve glomerüler filtrasyon hızından fazladır. Bu da etkin tübüler sekresyonun tenofovir eliminasyonunun önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Oral uygulamadan sonra, tenofovirin terminal yarı ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

Yaşlılarda:

Yaşlılarda (65 yaş üstü) farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadınlarda tenofovirin farmakokinetiği ile ilgili sınırlı veriler, cinsiyetin önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çocuklarda ve 18 yaşına kadar olan gençlerde:

Çocuklar ve gençlerde (18 yaş altı) farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Farklı etnik gruplarda farmakokinetik özel olarak incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Tenofovirin farmakokinetik parametreleri, başlangıç kreatinin klerensine (CrCl) göre tanımlanan çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan 40 HIV, hepatit B virüsü ile enfekte olmayan hastaya tek doz 245 mg tenofovir disoproksil uygulanmasından sonra belirlenmiştir (CrCl >80 ml/dak olduğunda böbrek fonksiyonu normal; CrCl = 50-79 ml/dak olduğunda hafif böbrek yetmezliği; CrCl = 30-49 ml/dak olduğunda orta dereceli böbrek yetmezliği ve CrCl = 10-29 ml/dak olduğunda ciddi böbrek yetmezliği). Böbrek fonksiyonu normal hastalar ile kıyaslandığında, ortalama (%CV) tenofovir maruziyeti, CrCl > 80 ml/dak olan hastalarda 2,185 (%12) ng.saat/ml'den, hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3,064 (%30) ng.saat/ml, 6,009 (%42) ng.saat/ml ve 15,985 (%45) ng.saat/ml'ye yükselmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda artan doz aralıklı doz önerilerinin, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksek pik plazma konsantrasyonları ve daha düşük C_{min} seviyelerine yol açması beklenmektedir. Bunun klinik etkileri bilinmemektedir.

Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (ESRD) bulunan hastalarda (CrCl < 10 ml/dak), diyaliz arasında 48. saatte ulaşılan tenofovir konsantrasyonları, ortalama C_{maks} 1,032 ng/ml ve ortalama EAA₀₋₄₈ saat 42,857 ng.saat/ml'dir. 245 mg tenofovir disoproksil fumarat için doz aralığının, kreatinin klerensi < 50 ml/dak. olan hastalarda veya son dönem böbrek hastalığı bulunan ve diyalize ihtiyaç duyan hastalarda ayarlanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2)

Kreatinin klerensi <10 ml/dak olan, hemodiyalize girmeyen hastalarda ve peritoneal veya diğer diyaliz şekillerinin uygulandığı son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tenofovirin farmakokinetiği incelenmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği

Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırmasına göre tanımlanan çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği bulunan, HIV, hepatit B virüsü ile enfekte olmamış hastalara tek doz 245 mg tenofovir disoproksil fumarat uygulanmıştır. Tenofovirin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda önemli oranda değişmemiştir, bu durum, bu hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymaktadır. Karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda tenofovirin ortalama (CV %'si) C_{maks} ve EAA_{0-∞} değerleri sırasıyla 223 (%34.8) ng/ml ve 2,050 (%50.8) ng.saat/ml'dir; bu değerler, orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 289 (%46.0) ng/ml ve 2,310 (%43.5) ng.saat/ml ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 305 (%24.8) ng/ml ve 2,740 (%44.0) ng.saat/ml'dir.

Hücre içi farmakokinetik

Non-prolifere insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC), tenofovir difosfatın yarılanma ömrü yaklaşık 50 saat iken, fitohemaglutininlerin uyardığı PBMC'lerde yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olarak bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yapılan klinik öncesi çalışmalar, gastrointestinal kanal, böbrek ve kemikte hedef organ etkileri ve serum fosfat konsantrasyonunda bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kemik toksisitesi tanısı osteomalazi (maymunlarda) ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (sıçanlar ve köpekler) şeklinde koyulmuştur. Sıçan ve maymun

çalışmalarındaki bulgular, fosfatın barsak absorpsiyonunda madde-ilişkili bir azalma ile kemik mineral dansitesinde potansiyel sekonder azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu toksisitelerin altında yatan mekanizmalardan hiçbir sonuç çıkarılamamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Çiftleşme veya fertilitite parametreleri ya da herhangi bir gebelik veya fetal parametre üzerinde etki saptanmamıştır. Yumuşak dokularda veya iskelet dokularında hiçbir büyük fetal değişiklik yoktur. Tenofovir disoprosil fumarat, peri-post natal toksisite çalışmalarında yavruların hayatta kalma indeksini ve ağırlığını azaltmıştır.

Genotoksisite çalışmalarında, tenofovir disoprosil fumaratın *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus tavininde negatif olduğu, ancak S9 metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda *in vitro* L5178Y fare lenfoma hücre tayininde ileri mutasyonları indüklemesi için pozitif olduğu gösterilmiştir. Tenofovir disoprosil fumarat, bir kez S9 karışımı varlığında (6.2 ila 6.8 kat artış), bir kez de S9 karışımı olmadan, üç çalışmadan ikisindeki Ames testinde (TA 1535 suşu) pozitifdir. Tenofovir disoprosil fumarat, primer sıçan hepatositlerindeki planlanmamış bir *in vivo* / *in vitro* DNA sentezi testinde de zayıf şekilde pozitifdir.

Tenofovir disoprosil fumarat, sıçanlardaki uzun süreli bir oral karsinojenite çalışmasında herhangi bir karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Farelerdeki uzun süreli bir oral karsinojenite çalışması, 600 mg/kg/gün dozunda gastrointestinal yoldaki yüksek lokal konsantrasyonlarda tenofovir disoprosil fumaratla ilişkili olduğu düşünülen duodenal tümörlerin insidansının düşük olduğunu göstermiştir. Tümör oluşum mekanizması belirsizken, bu bulguların insanlarla ilgili olması olası değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği için yardımcı maddeler:

Mikrokristalin selüloz, Kroskarmelloz sodyum, Laktoz monohidrat, Prejelatinize nişasta, silikon dioksit, talk, Magnezyum stearat.

Film kaplama bileşenleri:

Laktoz monohidrat, hipromelloz, titanyum dioksit, triasetin, FD&C Blue, İndigo carmine.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ürün saklamaya yönelik özel bir uyarı gerektirmemektedir. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HEPSYL, 30 veya 90 tablet içeren HDPE şişelerde bulunmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
0212 366 84 00
0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

247/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
