KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NEFOVİR 245 mg film kaplı 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;
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı): 208,950 mg
Kroskarmelloz sodyum: 27 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Mavi renkli, oval, bikonveks film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Hepatit B enfeksiyonu:
NEFOVİR, yetişkinlerde

- aktif viral replikasyon kanıtı ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme veya histolojik olarak aktif hastalıkla birlikte kompanse karaciğer hastalığı olan,
- Lamivudine dirençli hepatit B virüsü bulgusu
- dekompanse karaciğer hastalığı olan

kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.

Bu endikasyon, kompanse karaciğer fonksiyonuna sahip HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'si ve dekompanse karaciğer fonksiyonlu kronik hepatit B'si bulunan, nükleozid almamış ve nükleozid deneyimine sahip yetişkin hastalardaki histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik cevaplara dayanmaktadır.

NEFOVİR, 12 ila < 18 yaşlarındaki adolesanlarda kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.

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

NEFOVİR'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) tenofovirin eklendiği çalışmaların sonuçları esas alınmaktadır.

NEFOVİR, ayrıca birinci basamak ajanların kullanımını engelleyen NRTI direnci veya toksisite görülen 12 ila < 18 yaşındaki HIV-1 ile enfekte adolesanların tedavisinde de endikedir.

HIV-l enfeksiyonu olan ve daha önce antiretroviral almış hastaları tedavi etmek için NEFOVİR'in tercih edilmesi, bireysel viral direnç testi ve/veya hastaların tedavi hikayesine dayanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Kronik hepatit B: Tedavinin optimum süresi bilinmemektedir. Tedavinin kesilmesi aşağıdaki durumlarda düşünülebilir:

- Siroz hastası olmayan, HBeAg pozitif hastalarda tedavi, HBe serokonversiyonu (en az 3-6 ay arayla iki ardışık serum örneğinde anti- HBe saptamasıyla HBeAg kaybı ve HBV DNA'sı kaybı) doğrulandıktan sonra veya HBs serokonversiyonuna ya da etkililik kaybına kadar en az 12 ay uygulanmalıdır (bkz.bölüm 4.4). Herhangi bir geç virolojik nüksün saptanması için, tedavi kesildikten sonra, serum ALT ve HBV DNA'sı düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- Siroz hastası olmayan, HBeAg negatif hastalarda tedavi, en azından HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybı kanıtı ortaya çıkana kadar uygulanmalıdır. Stabil virolojik baskılama sağlandıktan sonra (yani en az 3 yıl) tedavinin kesilmesi düşünülebilir, geç virolojik nüksün tespiti için, tedavi kesildikten sonra serum ALT ve HBV DNA seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir. 2 yıldan daha uzun süre uzatılmış tedavide, seçilen tedavinin kesilmemesinin hasta için uygun olmaya devam ettiğini doğrulamak üzere düzenli yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Dekompanse karaciğer hastalığı veya sirozu olan yetişkin hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmez.

Atlanan doz:
Hasta NEFOVİR dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saat içindeyse NEFOVİR'i en kısa sürede yemekle birlikte almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.
Hastanın NEFOVİR dozunu unutmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse ve yeni doz saati yaklaştıysa hasta unutulan dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta NEFOVİR'i aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa başka bir tablet alınmalıdır. Hasta NEFOVİR'i almasından 1 saatten daha uzun bir süre sonra kusarsa başka bir doz alması

gerekmez.

Uygulama şekli:

NEFOVİR tabletler günde bir kez, yiyeceklerle beraber alınır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Tenofovir, renal atılım yoluyla atılır ve renal disfonksiyonu olan hastalarda tenofovire maruziyet artar.

Yetişkinler
Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) olan yetişkin hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili veriler sınırlıdır ve hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) için uzun süreli güvenlilik verisi değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda, tenofovir disoproksil fumarat yalnızca tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi < 50 ml/dk olan yetişkin hastalarda doz aralığı ayarlamalarının yapılması önerilmektedir.

Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak)

Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda 245 mg tenofovir disoproksilin (fumarat olarak) günde bir kez verilmesini desteklemektedir.

Orta düzeyde böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak)

Hemodiyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil, değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan, HIV negatif ve HBV ile enfekte olmamış hastalardaki tek doz farmakokinetik verilerinin modellemesine dayanılarak 48 saatte bir 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) uygulanması önerilmektedir; ancak bu öneri, klinik çalışmalarda doğulanmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda tedaviye verilen klinik cevap böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) ve hemodiyaliz hastaları

Alternatif tablet dozlarının bulunmamasından dolayı yeterli doz ayarlamaları uygulanamamaktadır; dolayısıyla bu hasta grubunda kullanımı önerilmez. Alternatif tedavi bulunmuyorsa, aşağıda belirtilen şekilde uzatılmış doz aralıkları kullanılabilir:

Şiddetli böbrek yetmezliği: 72-96 saatte bir (haftada iki kez doz) 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) uygulanabilir.

Hemodiyaliz hastaları: Hemodiyaliz seansının* tamamlanmasından sonra 7 günde bir 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) uygulanabilir.

Bu doz ayarlamaları, klinik çalışmalarda doğulanmamıştır. Simülasyonlar, uzatılmış doz aralığının optimum olmadığını ve toksisitede artış ve muhtemelen yetersiz cevaba yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, tedaviye verilen klinik cevap ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

* 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 olan, hemodiyalize girmeyen hastalar için herhangi bir doz önerisi verilemez.

Pediyatrikler
Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek duyulmaz (bkz. Bölüm 5.2).

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

Pediatrik popülasyon :
12 yaş veya üzeri HBV ile enfekte adolesanlar (>35 kg): Günde bir kez yemekle birlikte bir tablet. Tedavinin optimum süresi henüz bilinmemektedir.

12 yaş veya üzeri HIV ile enfekte adolesanlar(>35 kg): Günde bir kez yemekle birlikte bir tablet. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.l)

2 yaşından küçük kronik hepatit B'li çocuklar veya HIV-1 ile enfekte çocuklar için tenofovir disoproksil fumaratın etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hepatit B
Tenofovir disoproksil fumaratın cinsel ternas veya kanla kontaminasyon aracılığıyla diğer insanlara HBV bulaşma riskini ortadan kaldırdığının kanıtlanmadığı hastalara bildirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

HIV-1
Antiretroviral tedaviyle etkili viral süpresyonun, cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde düşürdüğü kanıtlanmış olmakla birlikte, rezidüel risk dışlanamaz. Bulaşmayı önlemek için, ulusal kılavuzlara uygun olarak önlemler alınmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

NEFOVİR, tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid içeren başka bir ilaçla birlikte eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Tenefovir disoproksil fumarat, adefovir dipivoksil ile beraber uygulanmamalıdır.

Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Nükleozidler/nükleotidler ile üçlü tedavi
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 evrede direnç geliştiği rapor edilmiştir.

Yetişkinlerde böbrek ve kemikler üzerindeki etkileri
Renal etkiler: 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).

Renal İzleme
Kreatinin klerensinin tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda hesaplanması ve böbrek risk faktörü olmayan hastalarda da böbrek fonksiyonunun (kreatinin klerensi ve serum fosfat) tedaviden iki ila dört hafta sonra, üç ay sonra ve ardından her üç ila altı ayda bir izlenmesi önerilir. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesine dikkat edilmelidir.

Renal Yönetim
Tenofovir disoproksil fumarat alan herhangi bir yetişkin 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'nın veya serum fosfat düzeyi 1.0 mg/dl'nin (0.32 mmol/l) altına düşen yetişkin hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ile yapılan tedaviye ara verilmesi de düşünülmelidir. Böbrek fonksiyonlarında progresif azalma olduğunda başka bir neden bulunamaması durumunda da tenofovir disoproksil fumarat tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Birlikte uygulama ve renal toksisite riski
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 kullanımından kaçınılamazsa, böbrek fonksiyonları her hafta izlenmelidir.

Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen ve renal disfonksiyon risk faktörleri bulunan hastalarda yüksek doz veya birden çok nonsteroid antiinflamatuar ilaca (NSAİİ) başlandıktan sonra akut böbrek yetmezliği olguları rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat bir NSAİİ

ile birlikte uygulanacaksa böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Bir ritonavirle veya kobisistat takviyeli proteaz inhibitörüyle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat alan hastalarda böbrek yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gereklidir. Böbrek risk faktörleri bulunan hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın takviyeli bir proteaz inhibitörüyle birlikte uygulanması dikkatle değerlendirilmelidir.

Tenofovir disoproksil fumarat, insan organik anyon taşıyıcısı (hOATl) 1 ve 3 ya da 4 MRP (örneğin sidofovir gibi nefrotoksik olduğu bilinen bir tıbbi ürün) tarafından salgılanan tıbbi ürünleri alan hastalarda klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu böbrek taşıyıcısı (hOAT1), tübüler sekresyondan ve kısmen tenofovir ve sidofovirin renal eliminasyonundan sorumlu olabilir. Sonuç olarak, taşıyıcı proteinler hOAT 1 ve 3 veya MRP 4 dahil olmak üzere, aynı renal yolla salgılanan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği, birlikte uygulandıklarında, bu ilaçların farmakokinetiği değişebilir. Mutlaka gerekli olmadıkça, böbrekte aynı yolak tarafından salgılanan bu ilaçların eşzamanlı kullanımı önerilmez, fakat eşzamanlı kullanımları kaçınılmaz ise, böbrek fonksiyonları haftada bir izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği
Böbrek fonksiyonu bozulmuş (kreatinin klerensi < 80 ml/dak) yetişkin hastalarda, tenofovir disoproksil fumaratın renal güvenliliği yalnızca çok sınırlı derecede incelenmiştir.

Hemodiyaliz hastaları dahil, kreatinin klerensi < 50 ml/dak olan yetişkin hastalar:
Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili veriler sınırlıdır.
Dolayısıyla, tenofovir disoproksil fumarat yalnızca tedavinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) bulunan ve hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda, tenofovir disoproksil fumaratın kullanımı önerilmemektedir. Alternatif tedavi bulunmuyorsa, doz aralığı ayarlanmalı ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir. (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Kemikler üzerindeki etkileri:
Kalıcı veya kötüleşen kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilen ve nadiren kırıklara neden olabilen osteomalazi gibi kemik anormallikleri, tenofovir disoproksil kaynaklı proksimal renal tübülopati ile ilişkili olabilir.
Tenofovir disoproksil ayrıca kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya neden olabilir. HIV ile enfekte hastalarda, lamivudin ve efavirenzle kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı daha önce antiretroviral tedavi görmemiş yetişkin hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, her iki tedavi grubunda kalça ve omurganın kemik mineral yoğunluğunda 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 bulgusu yoktur veya kırık riski artmamıştır. Başka çalışmalarda (prospektif ve kesitsel) KMY'deki en bariz azalmalar takviyeli proteaz inhibitörü içeren rejimin parçası olarak tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Genel olarak, tenofovir disoproksil ile ilişkili kemik anormallikleri ve tenofovir disoproksilin kemik sağlığı ve kırık riski üzerindeki etkisine ilişkin uzun vadeli verilerin sınırlamaları göz önüne alındığında, kırık riski yüksek olan osteoporozlu hastalar için alternatif tedavi rejimleri düşünülmelidir. Eğer kemik anormalliklerinden şüpheleniliyorsa ya da tespit edildi ise, uygun konsültasyon yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyonda böbrek ve kemikler üzerindeki etkileri

Kemik ve böbrek toksisitesinin uzun süreli etkileri ile ilişkili belirsizlikler bulunmaktadır. Ayrıca, böbrek toksisitesinin geri döndürülebilirliği tam olarak doğrulanamamaktadır. Bu nedenle, tedavisinin fayda/risk dengesinin vaka bazında yeteri kadar değerlendirilebilmesi, tedavi sırasında uygun izlemeye karar verilmesi (tedaviden çekilme kararı dahil) ve takviye ihtiyacının düşünülmesi için multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir.

Böbrek etkileri
GS-US-l04-0352 klinik çalışmasında HIV-l ile enfekte olmuş 2 ila < 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda proksimal renal tübülopati ile tutarlı böbrekle ilgili advers olaylar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.l).

Renal izleme
Yetişkinlerde olduğu gibi renal fonksiyon (kreatinin klerensi ve serum osfat) tedavi öncesinde değerlendirilmeli ve tedavi sırasında izlenmelidir (yukarıda anlatılmıştır).

Renal yönetim
Tenofovir disoproksil fumarat alan herhangi bir pediyatrik hastada serum fosfat düzeyinin < 3.0 mg/dL (0.96 mmol/l) olduğu doğrulanırsa, kandaki potasyum ve idrardaki glukoz konsantrasyonlarının ölçümü dahil böbrek fonksiyonu bir hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8, pr oksimal tübülopati). Renal anormalliklerden şüphelenilirse veya renal anormallikler saptanırsa, tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin kesilmesinin göz önünde bulundurulması için bir nefroloji uzmanına danışılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında progresif azalma olduğunda başka bir neden bulunamaması durumunda tenofovir disoproksil fumarat tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Birlikle uygulama ve böbrek toksisite riski
Yetişkinlerle aynı öneriler geçerlidir (yukarıda anlatılmıştır).

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2). Tenofovir disoproksil fumarat böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda başlatılmamalıdır ve tenofovir disoproksil fumarat tedavisi sırasında böbrek yetmezliği geliştiren pediyatrik hastalarda durdurulmalıdır.

Kemik etkileri
NEFOVİR kemik mineral dansitesinde azalmaya sebebiyet verebilir. Tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili kemik mineral dansitesindeki değişikliklerin uzun dönemdeki kemik sağlığı ve gelecekteki oluşabilecek kırıklar hakkındaki etkileri halihazırda bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1). Kemik anormallikleri saptanırsa veya kemik anormalliklerinden şüphelenirse, bir endokrinolog ve/veya nefroloji uzmanına danışılmalıdır.

Karaciğer hastalığı:
Karaciğer transplant hastalarında etkililik ve güvenlik verileri kısıtlıdır.

Tenofovir disoproksil fumaratın dekompanse karaciğer hastalığı olan HBV hastalarında ve Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru >9 olan HBV hastalarında etkililik ve güvenlilik verileri kısıtlıdır. Bu hastalar hepatik veya renal advers reaksiyonları deneyimleme açısından daha yüksek risk teşkil edebilirler. Bu yüzden, bu hasta popülasyonunda hepatobiliyer ve renal

parametreler yakından izlenmelidir.

Hepatit alevlenmeleri
Tedavi sırasında hepatit alevlenmeleri: Kronik hepatit B'deki spontan alevlenmeler, nispeten yaygın ve geçici olarak artan serum ALT seviyeleri ile karakterizedir. Antiviral tedaviye başlandıktan sonra, bazı hastalarda serum ALT seviyeleri artabilir (bkz. bölüm 4.8). Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, serum ALT seviyelerindeki artışa, genellikle serum bilirubin konsantrasyonunda artış veya karaciğer yetmezliği eşlik etmemektedir. Sirozlu hastalar hepatit alevlenmesi ardından karaciğer yetmezliği için daha yüksek bir risk altında olabilir ve bu nedenle tedavi süresince yakından izlenmelidir.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatitin alevlenmesi: Hepatit B tedavisi kesilen hastalarda akut hepatit alevlenmeleri raporlanmıştır. Tedavi sonrası alevlenmeler genellikle HBV DNA'sının artmasıyla ilişkilendirilmektedir ve çoğunluğunun kendini sınırladığı görülmektedir. Ancak, ölümcül de olabilecek şiddetli alevlenmeler raporlanmıştır. Karaciğer fonksiyonu, Hepatit B tedavisinin kesilmesinden sonra en az 6 ay boyunca tekrar eden aralıklarla klinik ve laboratuvar takibi ile izlenmelidir. 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 hepatik yetmezliğe yol açabileceğinden anti-hepatit B tedavisinin kesilmesi önerilmez.

Karaciğerdeki alevlenmeler, dekompanse karaciğer yetmezliği olan hastalarda özellikle ciddi ve bazen de ölümcüldür.

Hepatit C veya D ile ko-enfeksiyon: Hepatit C veya D virüsü ile ko-enfekte olmuş hastalarda tenofovirin etkililiği 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. Kronik etkin hepatit dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer disfonksiyonu bulunan hastaların, antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) sırasında, karaciğer fonksiyonu anormalliklerinin sıklığında artış görülmektedir ve bu durum, standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme kanıtı varsa, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Ancak, ALT'deki artışların, tenofovir tedavisi sırasında HBV klerensinin bir parçası olabileceği unutulmamalıdır.

Belirli Hepatit C virüsü antiviral ajanları ile kullanım

Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile birlikte uygulanmasının, özellikle tenofovir disoproksil fumarat ve bir farmakokinetik güçlendirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevirin tenofovir disoproksil fumarat ve takviyeli 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 fumarat ve takviyeli HIV proteaz inhibitörü alan hastalar, tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Laktik asidoz/steatozla birlikte şiddetli hepatomegali

Nükleozid analoglarının, TDF'i de içeren, 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 NEFOVİR 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.

İn utero maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleoz(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. İn utero ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir; bunlar büyük çoğunlukla zidovudin içeren rejimlerle tedaviyi ilgilendirmektedir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik (anemi, nötropeni) ve metabolik (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) bozukluklardır. Bu etkiler genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglara in utero maruz kalan çocuklarda ve etiyolojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulgular, özellikle nörolojik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. 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 jiroveci* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

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

meydana gelebilmektedir.

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.

Yaşlılar
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.

Yardımcı maddeler

NEFOVİR, laktoz monohidrat içerir. Sonuç olarak, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Bu ürün her bir tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

İn vitro deneylerin sonuçlarına ve tenofovirin bilinen eliminasyon yoluna dayanarak, diğer tıbbi ürünler ile tenofoviri içeren CYP450 etkileşimleri potansiyeli düşük olduğu söylenebilir.

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen ilaçlar
NEFOVİR, tenofovir disoproksil fumarate veya tenefovir alafenamid içeren başka herhangi bir tıbbi ürünle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

NEFOVİR, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Didanozin
Tenofovir disoproksil fumarat ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve Tablo 1).

Renal yoldan elimine edilen tıbbi ürünler
Tenofovir esasen böbreklerden elimine edildiğinden, tenofovir disoproksil fumaratın böbrek fonksiyonunu azaltan veya taşıyıcı proteinleri hOAT 1, hOAT 3 veya MRP 4 (öm. sidofovir) aracılığıyla etkin tübüler sekresyon için rekabet eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması tenofovirin ve/veya birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin serum konsantrasyonlarını arttırabilir.

Yakın veya eşzamanlı nefrotoksik tıbbi ürün kullanımında tenofovir disoproksil fumarat 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).

Takrolimus böbrek fonksiyonunu etkileyebildiğinden, tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte uygulandığında yakından izlenmesi önerilir.

Diğer
etkileşimler
Tenofovir disoproksil fumarat ve proteaz inhibitörleri ile proteaz inhibitörleri dışındaki antiretroviral ajanlar arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 1'de sıralanmaktadır (artış "↑" ile, düşüş "↓" ile, değişim olmaması " ↔ " ile günde iki kez "b.i.d." ile ve günde bir kez "q.d." ile gösterilmektedir.)

Tablo 1: Tenofovir disoproksil fumarat ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (mg cinsinden doz)	**İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri EAA, Cmaks, Cmin'deki ortalama değişim yüzdesi**	**245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri**
ANTİ-ENFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
Proteaz inhibitörleri		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./ 100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: EAA: ↓ %25 Cmaks: ↓ %28 Cmin: ↓ %26 Tenofovir: EAA: ↑ %37 Cmaks: ↑ %34 Cmin: ↑ %29	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozuklukları dahil, Tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Lopinavir/Ritonavir(400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Lopinavir/ritonavir PK parametreleri üzerinde anlamlı bir etki bulunmamaktadır. Tenofovir: EAA: %32 Cmaks: ↔ Cmin: %5l	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozukluğu dahil, tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Darunavir/Ritonavir(300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Darunavir/ritonavir PK parametreleri üzerinde anlamlı bir etki yoktur. Tenofovir: EAA: ↑ %22 Cmin: ↑ %37	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek bozukluğu dahil, Tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
NRTI'lar		

Didanozin	Tenofovir disoproksil fumarate ve didanozinin birlikte uygulanması didanozine sistemik maruziyette %40-60 artışa neden olur; bu da didanozine bağlı advers reaksiyon riskini arttırabilir.	Tenofovir disoproksil fumarat Ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Didanosine sistemik maruziyetin artması, didanosine bağlı advers reaksiyonları artırabilir. Nadiren, bazen ölümcül olan pankreatit ve laktik asidoz bildirilmiştir. Günde 400 mg'lık bir dozda tenofovir disoproksil ve didanosinin birlikte uygulanması, muhtemelen fosforlanmış (yani etkin) didanosini artıran bir hücre içi etkileşime bağlı olarak CD4 hücre sayısında önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Tenofovir disoproksil tedavisi ile birlikte uygulanan 250 mg didanosin azaltılmış dozu, HIV 1 enfeksiyonunun tedavisi için test edilmiş çeşitli kombinasyonlarda yüksek virolojik başarısızlık oranları ile ilişkilendirilmiştir.
Adefovir dipivoksil	EAA: ↔ Cmaks: ↔	Tenofovir disoproksil fumarat, adefovir dipivoksille eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.(bkz. bölüm 4.4)
Entekavir	EAA: ↔ Cmaks: ↔	Tenofovir disoproksil fumarate entekavirle birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler bulunmamaktadır.
Hepatit C virüs antiviral ajanlar		

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)1	Ledipasvir: EAA: ↑ % 96 Cmaks: ↑ % 68 Cmin: ↑ % 118 Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 42 Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 63 Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑% 45 Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 47 Cmin: ↑ % 47	Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)1	Ledipasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↓ % 27 Cmaks: ↓ % 37 GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 48 Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %50 Cmaks: ↑ %64 Cmin: ↑ % 59	Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın ledipasvir/sofosbuvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↓ % 34 C_{maks}: ↓% 34 C_{min}: ↓ % 34 Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 98 C_{maks}: ↑ % 79 C_{min}: ↑ % 163	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek yetmezliği dahil tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks} : ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ % 91	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek yetmezliği dahil tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-331007[2] EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 65 Cmaks: ↑% 61 Cmin: ↑ % 115	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış böbrek yetmezliği dahil tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 42 Velpatasvir: EAA: ↑ % 142 Cmaks: ↑ % 55 Cmin: ↑ % 301 Atazanavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 39 Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↑ % 29 Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 55 Cmin: ↑ % 39	Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve atazanavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↓% 28 Cmaks: ↓ % 38 GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 24 Cmin: ↔ Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 Cmaks: ↑% 55 Cmin: ↑ % 52	Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanması sonucunda tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↓ % 29 Cmaks: ↓ % 41 GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 30 Cmin: ↑ % 63 Lopinavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ Cmaks: ↑ % 42 Cmin: ↔	Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının sonucu olarak tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Başka alternatiflerin uygun olmaması halinde, sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtirisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↓ % 21 Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 40 Cmaks: ↑ % 46 Cmin: ↑ % 70	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovire maruziyette artış, böbrek yetmezliği dahil tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonları güçlendirebilir. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtirisitabin/ Tenofovir disoproksil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↑% 38 GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↓ % 53 Cmaks: ↓ % 47 Cmin: ↓ % 57 Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 81 Cmaks: ↑ % 77 Cmin: ↑ % 121	Sofosbuvir/velpatasvir ve efavirenzin birlikte uygulanmasının velpatasvirin plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmektedir. Sofosbuvir/velpatasvirin efavirenz ile birlikte uygulanacağı tedaviler önerilmemektedir.

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtirisitabin/Rilpivirine/ Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirine: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ %40 C_{maks}: ↑ % 44 C_{min}: ↑ % 84	Doz ayarlaması önerilmemektedir. Tenofovir maruziyetindeki artış, böbrek yetmezliği dahil tenofovirle ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Renal fonksiyon yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)3 + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtrisitabin/Tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 30 Cmin: UY GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks:↔ Cmin: UY Velpatasvir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Voksilaprevir: EAA: ↑ % 143 Cmaks:↑ % 72 Cmin: ↑ % 300 Darunavir: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↓ % 34 Ritonavir: EAA: ↑ % 45 Cmaks: ↑ % 60 Cmin: ↔ Emtrisitabin: EAA: ↔ Cmaks: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↑ % 39 Cmaks: ↑ % 48 Cmin: ↑ % 47	Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve darunavir/ritonavir ile birlikte uygulanması sonucu tenofovirin yükselen plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliğini de içeren advers reaksiyonların artmasına neden olabilir. Tenofovir disoproksil fumaratın sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ve bir farmakokinetik güçlendirici (örn. ritonavir veya kobisistat) ile birlikte kullanımında güvenliliği belirlenmemiştir. Sık renal izleme yapılması uyarısıyla birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtirisitabin /Tenofovir disoproksil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 19 GS-331007[2]: EAA: ↔ Cmaks: ↓ % 23 Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: ↔ C_{min}: ↔ Emtirisitabin: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: EAA: ↔ C_{maks}: ↑ % 25 C_{min}: ↔	Doz ayarlaması gerekmez.

[1] Ledipasvir/sofosbuvirin eş zamanlı dozlanması sonucu ortaya çıkan veriler. Aşamalı uygulama (12 saat arayla) benzer sonuçlar vermiştir.
[2] Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti.
[3] HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetini elde etmek için 100 mg ek voksilaprevir ile yapılan çalışma.
UY: Uygulaması yoktur.

Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışınalar
Tenofovir disoproksil fumarat emtrisitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, sakinavir (ritonavir takviyeli), metadon, ribavirin, rifampisin, takrolimus veya hormonal kontraseptif norgestimat/etinil estradiol ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlemlenmemiştir.

Yiyecek tenofovirin biyoyararlanımını arttırdığından tenofovir disoproksil fumarat yiyecekle birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hormonal ilaçlarla etkileşime ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Gebe kalmamak için etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda tenofovir disoproksil kullanımı için herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları (bkz. bölüm 5.3) doğumdan sonra gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da gelişimi için doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Gebe kadınlardaki makul sayıdaki (300 ila 1000 gebelik sonucu) veriler tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili herhangi bir malformasyon veya fötal/neonatal toksisite varlığı göstermemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar reprodüktif toksisite göstermemiştir. (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında, gerekli görülmesi halinde, tenofovir disoproksil fumarat kullanımı göz önünde bulundurulabilir.

Literatürde, gebeliğin üçüncü trimesterinde, hepatit B immün globulin ve hepatit B aşısına ek olarak, annelere tenofovir disoproksil verilmesinin, anneden bebeğe HBV bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir.

Kontrollü üç klinik çalışmada, kronik HBV enfeksiyonu olan toplam 327 gebe kadına gebeliğin 28 ila 32. haftasından doğumdan 1 ila 2 ay sonrasına kadar günde bir kez tenofovir disoproksil (245 mg) uygulanmış; kadınlar ve bebekleri doğumdan sonra 12 aya kadar takip edilmiştir. Bu veriler ile herhangi bir güvenlik sinyali elde edilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Tenofovir insan sütüne çok az miktarda geçer ve bebeklerin anne sütü yoluyla maruziyeti önemsiz kabul edilir. Uzun süreli veriler sınırlı olmakla birlikte, emzirilen bebeklerde advers reaksiyon bildirilmemiştir ve tenofovir disoproksil kullanan HBV ile enfekte anneler emzirebilir.

Genel bir kural olarak, bebeğe HIV bulaşmasını engellemek için, HIV ile enfekte kadınların bebeklerini emzirmemeleri gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Tenofovir disoproksil fumarat'ın üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi hakkında kısıtlı klinik veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tenofovir disoproksil fumaratın fertilite üzerinde zararlı etkilerin varlığını göstermemiştir.

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

Güvenlik profilinin özeti
HIV-1 ve hepatit B: Tenofovir disoproksil fumarat alan hastalarda, kimi zaman kemik anormalliklerine yol açan (nadiren kırıklara katkı yapan), seyrek görülen böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği ve proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil) olayları rapor edilmiştir. NEFOVİR alan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

HIV-1: Hastaların yaklaşık üçte birinin, diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat tedavisi sonrasında advers reaksiyonlar yaşaması beklenebilir.

Bu reaksiyonlar genellikle hafif ila orta şiddette gastrointestinal olaylardır. Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %l'i, gastrointestinal olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır.

Hepatit B: Hastaların yaklaşık dörtte birinin tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin ardından, çoğu hafif ciddiyette advers reaksiyonlar yaşaması beklenebilir. HBV enfekte hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, tenofovir disoproksil fumarata karşı en sık meydana gelen advers reaksiyon bulantıdır (%54).

Tedavi alan hastalarda ve hepatit B tedavisini kesen hastalarda akut hepatit alevlenmesi rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Tenofovir disoproksil fumarat için advers reaksiyon değerlendirmesinde klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen veriler esas alınmıştır. Tüm advers reaksiyonlar Tablo 1'de sunulmaktadır.

HIV-1 klinik çaIışmaları: Advers reaksiyonların HIV-1 klinik çalışma verilerinden değerlendirilmesi 24 hafta süreyle diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat (n=443) veya plasebo (n=210) tedavisi alan, tedavi deneyimine sahip 653 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 olarak) (n=299) veya stavudin (n=30l) tedavisi aldığı bir çift-kör karşılaştırmalı kontrollü çalışmada edinilen deneyime dayanmaktadır.

Hepalit B klinik çalışmaları: HBV klinik çalışması verilerinden advers reaksiyonların değerlendirilmesinde, esasen kronik hepatit B'li ve kompanse karaciğer hastalığı olan 641 yetişkin 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. 384 hafta boyunca sürekli tedavi ile gözlenen advers reaksiyonlar, tenofovir disoproksil fumaratın güvenlilik profiliyle tutarlıdır. Tedavinin ilk 4 haftasından sonra başlangıç olarak, yaklaşık -4,9 ml/dak.'lık (Cockcroft Gault denklemi kullanılarak) veya -3,9 ml/dak./1,73 m^2'lik (Böbrek Hastalığında Diyetin Modifikasyonu [MDRD] denklemi kullanılarak) bir azalmanın ardından, tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi uygulanan hastalarda bildirilen, böbrek fonksiyonunun başlangıç sonrası yıllık azalma oranı yılda -1,41 ml/dak. (Cockcroft Gault denklemi kullanılarak) ve yılda -0,74 ml/dak./1,73 m^2 (MDRD denklemi kullanılarak) olmuştur.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar: Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın güvenlilik profili, yetişkin hastaların 48 hafta boyunca tenofovir disoproksil fumarat (n=45) veya emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat (n=45) veya entekavir (n=22) tedavisi aldığı çift kör, aktif kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir (GS-US-174-0108).

Tenofovir disoproksil fumarat tedavi kolunda, hastaların %7'si bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakmıştır; hastaların %9'u 48. haftaya kadar serum kreatininde ≥0.5 mg/dl'lik doğrulanmış artış veya serum fosfat düzeyinde < 2 mg/dl 'lik doğrulanmış düşüş yaşamıştır; birleştirilmiş tenofovir içeren kollar ile entekavir kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmemiştir. 168 haftadan sonra, tenofovir disoproksil fumarat grubunun %16'sı (7/45), emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat grubunun %4'ü (2/45) ve entekavir grubunun %14'ünde (3/22) tolere edilebilirlik düşük bulunmuştur. Tenofovir disoproksil fumarat grubunun %13'ü (6/45), emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat grubunun %13'ü

(6/45) ve entekavir grubunun %9'unda (2/22) serum kreatininde ≥ 0.5 mg/dL'lik doğrulanmış artış veya < 2 mg/dL'lik dogrulanmış serum fosfat düzeyi görülmüştür.

168 haftada, dekompanse karaciğer hastalığı bulunan bu hasta popülasyonda ölüm oranı tenofovir disoproksil fumarat grubunda %13 (6/45), emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat grubunda %11 (5/45) ve entekavir grubunda %14 (3/22) olmuştur. Hepatoselüler karsinom oranı tenofovir disoproksil fumarat grubunda %18 (8/45), emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat grubunda %7 (3/45) ve entekavir grubunda %9 (2/22) olmuştur.

Başlangıç Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru yüksek olan gönüllülerin ciddi advers olay geliştirme riski daha yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Lamivudine dirençli kronik hepatit B'li hastalar: Lamivudine dirençli 280 hastanın 96 hafta boyunca tenofovir disoproksil fumarat (n=l41) veya emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (n=139) tedavisi aldığı randomize, çift kör bir çalışmada (GS-US-174-0121) tenofovir disoproksil fumarata karşı herhangi bir yeni advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Tedaviyle şüpheli (en azından olası) ilişkisi bulunan advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Sıklıklar çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan(≥ 1/1000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000) veya çok seyrek (< 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2: Klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayanılarak tenofovir disoproksil fumaratla ilişkilendirilen advers reaksiyonların tablo lıalindeki özeti

Sıklık	**Tenofovir disoproksil fumarat**
Metabolizma ve beslenme hastalıkları:	
Çok yaygın:	hipofosfatemi[1]
Yaygın olmayan:	hipokalemi[1]
Seyrek:	laktik asidoz[3]
Sinir sistemi hastalıkları:	
Çok yaygın:	baş dönmesi
Yaygın:	baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıkları:	
Çok yaygın:	ishal, kusma, bulantı
Yaygın:	karın ağrısı, karında şişlik, gaz
Yaygın olmayan:	Pankreatit[3]
Hepatobiliyer bozukluklar:	
Yaygın:	transaminazlarda artış
Seyrek	hepatik steatoz[3]. Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları:	
Çok yaygın:	döküntü
Seyrek:	Anjiyoödem
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:	
Yaygın olmayan:	rabdomiyoliz[1], kas güçsüzlüğü[1]
Seyrek:	ostemalasi (kemik ağrsı olarak kendini gösterir ve seyrek olarak kırıklara katkıda bulunur)[1,2], miyopati[1]
Böbrek ve idrar hastalıkları:	
Yaygın olmayan:	yüksek kreatinin
Seyrek:	akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz, proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil), nefrit (akut interstisyel nefrit dahil)[2], nefrojenik diabetes insipidus

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:	
Çok yaygın:	Asteni
Yaygın:	Yorgunluk

[1] Bu advers reaksiyon, proksimal renal tübülopatinin sonucu olarak meydana gelebilir. Bu rahatsızlığın yokluğunda, tenofovir disoproksil fumarat tedavisiyle nedensel olarak ilişkili kabul edilmez.
[2] Bu advers reaksiyon pazarlama sonrası gözetimle tanımlanmış, fakat randomize kontrollü klinik çalışmalarda veya tenofovir disoproksil fumarat genişletilmiş erişim programında gözlenmemiştir. Sıklık kategorisi, randomize kontrollü çalışmalarda ve genişletilmiş erişim programında (n=7319) tenofovir disoproksil fumarata maruz kalan toplam hasta sayısına dayalı bir istatistiksel hesaplamadan tahmin edilmiştir.
[3] Daha fazla ayrıntı için bkz. bölüm **4.8** ***Seçilen advers reaksiyonların açıklanması.***

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması:

HIV-1 ve hepatit B:

Böbrek yetmezliği: NEFOVİR böbrek hasarına neden olabileceğinden, böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8 *Güvenlilik profilinin özeti*). Tenofovir disoproksil fumarat kesildikten sonra proksimal renal tübülopati genellikle düzelmiş veya iyiye gitmiştir. Ancak, bazı hastalarda kreatinin klerensindeki düşüşler tenofovir disoproksil fumarat 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 fumarat kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzelmeme riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktik asidoz

Laktik asidoz vakaları, tek başına veya diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde tenofovir disoproksil kullanımı ile bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı olan bireyler gibi predispozan faktörleri olan hastalar veya laktik asidozu indüklediği bilinen eş zamanlı ilaçlar alan hastalarda, ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere tenofovir disoproksil tedavisi sırasında ciddi laktik asidoz görülme riski bulunmaktadır.

HIV-1:

Metabolik parametreler

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

İmmün reaktivasyon sendromu: Antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan, HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Ayrıca, otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatitit gibi) rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

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

Hepatit B:

Tedavi sırasında hepatit alevlenmeleri: Daha önce nükleozid almamış hastalardaki çalışmalarda, tenofovir disoproksil fumaratla tedavi edilen hastaların %2.6'sında tedavi sırasında ULN'nin (normalin üst limiti) > 10 katı ve başlangıç değerinin> 2 katı olan ALT yükselmeleri görülmüştür. ALT yükselmelerinin başlangıcına kadar geçen medyan süre 8 haftadır; bunlar, kesintisiz tedaviyle düzelmiştir ve vakaların çoğunluğunda, ALT yükselmesinden önce veya

ALT yükselmesiyle aynı anda görülen viral yükteki ≥ 2 $\log_{10}$ kopya/ml'lik düşüşle ilişkilendirilmiştir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri: HBV ile enfekte hastalarda, HBV tedavisi kesildikten sonra hepatit alevlenmelerine ilişkin klinik kanıt ve laboratuvar kanıtı görülmüştür (bkz.bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
HIV-1: Advers reaksiyonların değerlendirilmesinde, 48 hafta diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde tenofovir disoproksil fumarat (n = 93) veya plasebo/aktif komparatör (n = 91) tedavisi alan HIV-1 ile enfekte (2 ila <18 yaşlarında) 184 pediyatrik hastadaki iki randomize çalışma (GS-US-104-0321 ve GS-US-104-0352 çalışmaları) esas alınmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi olan pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde yürütülen tenofovir disoproksil fumarat klinik çalışmalarında gözlenenlerle tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti ve bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik hastalarda - kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmalar rapor edilmiştir. HIV-1 ile enfekte adolesanlarda, tenofovir disoproksil fumarat alan gönüllülerde gözlenen KMY Z-skorları plasebo alan gönüllülere kıyasla daha düşük olmuştur. HIV-1 ile enfekte çocuklarda, tenofovir disoproksil fumarata geçen gönüllülerde gözlenen KMY Z skorları stavudin veya zidovudin içeren rejimde kalan gönüllülere kıyasla daha düşük olmuştur (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

GS-US-104-0352 çalışmasında (medyan tenofovir disoproksil fumarat maruziyeti 331 hafta) tenofovir disoproksil fumarat alan 89 pediyatrik hastadan 8 hasta (% 9), çalışma ilacının yol açtığı renal advers olaylar nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. 5 gönüllünün (% 5,6) laboratuvar bulguları proksimal renal tübülopati ile tutarlıdır, bunlardan 4'ünün tenofovir disoproksil tedavisi kesilmiştir. 7 hastanın tahmini glomerülar filtrasyon (GFR) hız değerleri 70 ve 90 ml/dak/1,73 m2 arasındadır. Aralarından 3'ünün tahmini GFR değerlerinde klinik olarak anlamlı bir düşüş yaşadığı ve GFR'nin tenofovir disoproksil fumaratın kesilmesinden sonra iyileştiği görülmüştür.

Kronik hepatit B: Advers reaksiyonların değerlendirilmesinde, 72 hafta süreyle 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) (n =52) veya plasebo (n =54) tedavisi alan kronik hepatit B'li 106 pediyatrik hastada (l2 ila <18 yaşlarında) yürütülen randomize bir çalışına (GS-US-174-0115 çalışması) ve 48 hafta süreyle tenofovir disoproksil (n = 60) veya plasebo (n = 29) tedavisi alan kronik hepatit B'li 89 hastada (2 ila <12 yaşlarında) yürütülen randomize bir çalışma (GS-US-174-0144) esas alınmaktadır. Tenofovir disoproksil fumarat tedavisi alan pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde yürütülen tenofovir disoproksil fumarat klinik çalışmalarında gözlenenlerle tutarlıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.l).

HBV ile enfekte adolesanlarda (2 ila <18 yaşlarında) KMY'de azalmalar gözlenmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat alan gönüllülerde gözlenen KMY Z-skorları plasebo alan gönüllülere kıyasla daha düşük olmuştur (bkz.bölüm 4.4 ve 5.1).

Yaşlılar: Tenofovir disoproksil fumarat, 65 yaşın üzerindeki hastalarda incelenmemiştir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması daha olasıdır, bu nedenle yaşlı hastalar tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği olan hastalar: Tenofovir disoproksil fumarat renal toksisiteye neden olabileceğinden, NEFOVİR ile tedavi edilen ve böbrek yetmezliği bulunan yetişkin hastalarda renal fonksiyonun yakından izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2). Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporların yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi(TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titckgov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı oluştuğu 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 peritonal diyaliz ile eliminasyonu araştırılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antienfektifler, sistemik kullanım için antiviral, doğrudan etkili antiviral, nükleozid ve nükleotid ters transkripaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AF07

Etki Mekanizması ve farmakodinamik etki
Tenofovir disoproksil fumarat, ön ilaç olan tenofovir disoproksilin fumarat tuzudur. Tenofovir disoproksil absorbe edilir ve bir nükleozid monofosfat (nükleotid) analoğu olan etkin madde tenofovire dönüştürülür. Tenofovir daha sonra yapısal olarak eksprese edilen hücresel enzimler aracılığıyla aktif metaboliti olan tenofovir difosfata dönüştürülür. Tenofovir difosfatın intraselüler yarı-ömrü, aktive periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) 10 saat, dinlenme halindeki periferik kan mononükleer hücrelerinde ise 50 saattir. Tenofovir difosfat, doğal deoksiribonükleotid substratı ile doğrudan bağlanma yarışına girerek HIV- l revers transkriptaz ve HBV polimerazları inhibe eder ve DNA'ya girdikten sonra DNA zincirini sonlandırması yoluyla HIV-1 revers transkriptaz ve HBV polimerazları inhibe eder. Tenofovir difosfat selüler polimerazlar α, β ve γ'nın zayıf bir inhibitörüdür. 300 μmol/l'ye kadar olan konsantrasyonlardaki tenofovir, *in vitro* tayinlerde, mitokondriyal DNA sentezi ya da laktik asit üretimi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

HIV ile ilgili veriler
HIV *in-vitro* anti-viral aktivite: HIV-1$_{IIIB}$'nin doğal tip laboratuvar suşunun %50 inhibisyonu (IC_{50}) için gereken tenofovir konsantrasyonu, lenfoid hücre serilerinde 1-6 μmol/l, PBMC'lerdeki primer HIV-1 alt tip B izolatlarına karşı ise 1.l μmol/l'dir. Tenofovir ayrıca HIV-l 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 μmol/l'lik IC_{50} ile HIV-2'ye karşı *in vitro* aktivite gösterir.

Direnç: Tenofovire duyarlılığı azalmış HIV-1 suşları ve revers transkriptazdaki K65R mutasyonu *in vitro* olarak ve bazı hastalarda seçilmiştir (bkz. Klinik etkililik ve güvenlilik). K65R mutasyonunu barındıran suşları bulunan, daha önce antiretroviral almış hastalarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca, HIV-1 ters transkriptazda tenofovir tarafından bir K70E substitüsyonu seçilmiştir ve tenofovire düşük alt düzey duyarlılıkla sonuçlanır.

Daha önce tedavi almış hastalardaki klinik çalışmalarda, nükleozid inhibitörlerine dirençli HIV-1 suşlarına karşı 245 mg tenofovir disoproksilin (fumarat olarak) anti-HIV aktivitesi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, HIV'leri M41L veya L2l0W revers transkriptaz mutasyonunu içeren, timidin analoguyla ilişkili 3 veya daha fazla mutasyonu (TAM) eksprese eden hastaların, 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) tedavisine cevaplarının azaldığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 ve 144 haftalık çalışmalarda gösterilmiştir.

GS-99-907 çalışmasında, tedavi deneyimine sahip 550 yetişkin 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 $\log_{10}$ 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 inhibitorleri ile ilişkili mutasyonlar bulunduğunu ve %48'inde non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile ilişkili mutasyonlar bulunduğunu ortaya koymuştur.

24. haftada, $\log_{10}$ plazma HIV-1 RNA düzeylerindeki başlangıca göre zaman ağırlıklı ortalama değişim ($DAVG_{24}$), plasebo ve 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) alan kişiler için -0.03 $\log_{10}$ kopya/ml ve -0.61 $\log_{10}$ kopya/ml'dir ($p < 0.000l$). CD4 sayımı için 24. haftada ($DAVG_{24}$) başlangıca göre zaman ağırlıklı ortalama değişimde 245 mg tenofovir disoproksil lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) için +l3 hücre/mm³'e karşı plasebo için -l1 hücre/mm³, p değeri: 0.0008). Tenofovir disoproksil fumarat antiviral cevap 48 hafta boyunca sürmüştür ($DAVG_{48}$ -0.57 $\log_{10}$ kopya/ml'dir, HIV-1 RNA düzeyi 400 veya 50 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı sırasıyla %4l ve %18'dir). 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) 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 disoproksilin (fumarat olarak) etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki ortalama CD4 hücre sayımı, 279 hücre/mm³'tür, başlangıçtaki ortalama plazma HIV-1 RNA düzeyi 4.91 $\log_{10}$ kopya/ml'dir, hastaların %l9'unda semptomatik HIV-1 enfeksiyonu ve %l8'inde AIDS vardır. Hastalar başlangıçtaki HIV-1 RNA ve CD4 sayımına göre gruplandırılmıştır. Hastaların %43'ünün başlangıçtaki viral yükü > l00,000 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 kop ya/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 olarak) ve stavudin gruplarında sırasıyla -3.09 $\log_{10}$ ve -3.09 $\log_{10}$ kopya/ml; +169 ve +167 hücre/mm³). l44 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 olarak) tedavisine tutarlı bir cevap elde edildiği görülmüştür.

Tenofovir disoproksil fumarat grubundaki hastalarda, etkin tedavi grubuna göre hafif yüksek oranda K65R mutasyonu oluşmuştur (%2.7 karşı %0.7). K65R 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. l44. haftaya kadar başka hiçbir K65R gözlenmemiştir. Tenofovir disoproksil (fumarat olarak) kolundaki bir hasta virüste K70E substitüsyonu geliştirmiştir. Hem genotipik hem de fenotipik analizlerden, tenofovire karşı direnceilişkin başka yolaklar olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

HBV ile ilgili veriler

İn vitro HBV antiviral aktivitesi: Tenofovirin HBV'ye karşı *in vitro* antiviral aktivitesi HepG2 2.2.15 hücre dizisinde değerlendirilmiştir. Tenofovire yönelik EC_{50} değerleri 0.14 ila 1.5 µmol/l aralığındadır, CC_{50} (%50 sitotoksisite konsantrasyonu) değerleri > l00 µmol/l'dir.

Direnç: Tenofovir disoproksil fumarat direnci ile ilişkili hiçbir HBV mutasyonu tanımlanmamıştır (bkz. Klinik etkililik ve güvenlilik). Hücre esaslı tayinlerde, lamivudin ve telbivudine direnç ile ilişkili rtV173L, rtL180M ve rtM204I/V mutasyonlarını eksprese eden HBV suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 0,7 ila 3,4 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. Entekavire direnç ile ilişkili rtL180M, rtTl84G, rtS202G/I, rtM204V ve rtM250V mutasyonlarını eksprese eden HBV suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 0.6 ila 6.9 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. Adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları rtA18lV ve rtN236T'yi eksprese eden HBV suşları, tenofovire karşı doğal tip virüsün 2.9 ila l0 katı arasında değişen bir duyarlılık göstermiştir. rtA18lT mutasyonunu içeren virüsler tenofovire duyarlı kalmıştır; EC_{50} değerleri doğal tip virüsün 1,5 katıdır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 cevaplar esas alınmaktadır.
Tedavi edilen hastalar, daha önce hiç tedavi almamış, daha önce lamivudin almış, daha önce adefovir dipivoksil almış ve başlangıçta lamivudine ve/veya adefovir dipivoksile direnç mutasyonları olan hastaları içermiştir. Ayrıca, kompanse hastalarda da histolojik cevaplara dayanarak fayda gösterilmiştir.

48 haftada kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda edinilen deneyim(GS-US-174-0102 ve GS-US-I74-0103): Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ile adefovir dipivoksilin karşılaştırıldığı iki randomize, faz 3 çift kör çalışmadan 48 hafta boyunca elde edilen sonuçlar aşağıda yer alan Tablo 3'te 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 etkililik 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 l0 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-I74-0103 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 3).

Tablo 3. Kompanse HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda 48.haftadaki etkililik Parametreleri

	174-0102 Çalışması (HBeAg Negatif)		**174-0103 Çalışması (HBeAg Pozitif)**	
Parametre	245 mg tenofovir disproksil (fumarat olarak)	10 mg adefovir dipivoksil n=125	245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) N=176	10 mg adefovir dipivoksil n=90
Tam yanıt (%)[a]	71*	49	67*	12
Histoloji				
Histolojik yanıt (%)[b]	72	69	74	68
Başlangıca göre medyan HBV DNA azalması[c]	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
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/ Serokonverson	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] Başlangıçtaki HBV DNA'sına göre medyan değişim yalnızca başlangıçtaki HBV DNA'sı ve tayinin saptanabilirlik limiti (LOD) arasındaki farkı yansıtır[d] 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 Iimiti), 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; nükleozid

tedavisi almış hastaların %90'ı ve daha önce nükleozid deneyimi olmayan 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.

GS-US-174-0102 ve GS-US-174-0103 çalışmalarında 48 haftayı geçen deneyim: GS-US-174-
0102 ve GS-US-I74-0103 çalışmalarında, 48 hafta çift kör tedavi gördükten sonra (245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) veya 10 mg adefovir dipivoksil), hastalar açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat tedavisinde hiçbir kesinti olmadan devam etmiştir. GS-US-174-
0102 ve GS-US-174-0103 çalışmalarında sırasıyla hastaların % 78'i ve %65'i çalışmaya 288. haftaya kadar devam etmiştir.

96., 144., l92. ve 240. haftada, viral supresyon, biyokimyasal ve serolojik cevaplar kesintisiz tenofovir disoproksil fumarat tedavisiyle korunmuştur (bkz. aşağıdaki Tablo 4 ve 5).

**Tablo 4: Kompanse HBeAg negatif hastalarda açık etiketli tedavinin 96., 144. l92. 240.
ve 288. haftasındaki etkililik parametreleri**

	174-0102 Çalışması (HBeAg negatif)									
Parametre[a]	Tenofovir disoproksil 245 m g (fumarat olarak) n =250					l0 mg adefovir dipivoksilden 245mg tenofovir disoproksile (fumarat olarak) geçiş[c] n =125				
Hafta	96[b]	114[c]	192[g]	240[i]	288[l]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]
HBV DNA (%) <400 kopya/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	89	88	87	84	84
ALT (%) NormalizeALT[d]	72	73	67	70	68	68	70	77	76	74
Seroloji(%) HBeAg kaybı/ serokonversiyonu	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg kaybı/ serokonversiyonu	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0[k]	1/1[n]

[a] Uzun Süreli Değerlendirme algoritmasına (LTE Analizi) dayanılarak - 288. haftayı tamamlayanların yanı sıra protokolde tanımlanan bir sonlanım noktasından dolayı 288. haftadan önce herhangi bir zamanda çalışmadan
ayrılan hastalar da paydaya eklenir.
[b] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 48 haftalık açık etiketli.
[c] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 48 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[d] ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta ULN'nin üzerinde olan hastalar dahildir.
[e] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 96 haftalık açık etiketli.
[f] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 96 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[g] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 144 haftalık açık etiketli.
[h] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından l44 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[i] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 192 haftalık açık etiketli.
[J] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 192 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.

[k] Bu gruptaki bir hasta, 240. Hafta vizitinde ilk kez HBsAg negatif hale gelnıiştir ve verilerin kesildiği tarihte çalışmaya devam etmiştir. Ancak bu gönüllünün HBsAg kaybı sonraki vizitte nihayet doğrulanmıştır.
[l] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 240 haftalık açık etiketli.
[m] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 240 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[n] Verilen rakamlar, açık etiketli tenofovir disoproksil fumarata emtrisitabinin eklenmesinden sonra toplanan verilerin hariç tutulduğu Kaplan Meier analizine (KM-) dayanan kümülatif yüzdelerdir.
n/a =uygulanamaz

Tablo 5: Kompanse HBeAg pozitif hastalarda açık etiketli tedavinin 96, 144, l92, 240 ve 288. haftasında ki etkililik p arametreleri

	174-0102 Çalışması (HBeAg negatif)									
Parametre [a]	Tenofovir disoproksil 245 mg (fumarat olarak) n =176					l0 mg adefovir dipivoksilden 245mg tenofovir disoproksile (fumarat olarak) geçiş [c] n =90				
Hafta	96[b]	114[c]	192[h]	240[j]	288[m]	96[c]	144[f]	192[i]	240[k]	288[n]
HBV DNA (%) <400 kopya/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	74	71	72	66	65
ALT (%) Normalize ALT[d]	60	55	56	46	47	65	61	59	56	57
Seroloji(%)										
HBeAg kaybı/ serokonversiyonu	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 32
HBsAg kaybı/ serokonversiyonu	5/ 4	8/ 6[g]	11/ 8[g]	11/ 8[l]	12/ 8[l]	6/ 5	8/ 7[g]	8/ 7[g]	10/ 10[l]	11/ 10[l]

[a] Uzun Süreli Değerlendirme algoritmasına (LTE Analizi) dayanılarak - 288. haftayı tamamlayanların yanı sıra protokolde tanımlanan bir sonlanım noktasından dolayı 288. haftadan önce herhangi bir zamanda çalışmadan ayrılan hastalar da paydaya eklenir.
[b] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 48 haftalık açık etiketli.
[c] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 48 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[d] ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta ULN'nin üzerinde olan hastalar dahildir.
[e] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 96 haftalık açık etiketli.
[f] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 96 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[n] Verilen rakamlar, açık etiketli tenofovir disoproksil fumarata emtrisitabinin eklenmesinden sonra toplanan verilerin dahil edildiği Kaplan Meier analizine (KM-ITT) dayanan kümülatif yüzdelerdir.
[h] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından l44 haftalık açık etiketli.
[i] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 144 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[J] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 192 haftalık açık etiketli.
[k] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından l92 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.
[ı] Verilen rakamlar, açık etiketli tenofovir disoproksil fumarata emtrisitabinin eklenmesinden sonra toplanan verilerin hariç tutulduğu Kaplan Meier analizine (KM-ITT) dayanan kümülatif yüzdelerdir.
[m] 48 haftahk çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından 240 haftalık açık etiketli.
[n] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 240 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat. n/a =uygulanamaz

İkili başlangıç ve 240. hafta karaciğer biyopsisi verileri, GS-US-174-0102 ve GS-US-174-0103 çalışmalarında kalan 331/489 hasta için mevcuttur (Tablo 6). Başlangıçta siroz olmayan hastaların yüzde doksan beşinde (225/237) ve başlangıçta siroz olan hastaların %99'unda (93/94) fibrozda değişim veya iyileşme görülmemiştir (Ishak fıbroz skoru). Başlangıçta siroz olan 94 hastanın (Ishak fıbroz skoru 5 veya 6) %26'sı (24), Ishak fıbroz skorunda değişim yaşamamış ve %72'si (68) ise 240. hafta itibariyle Ishak fibroz skorunda en az 2 puanlık düşüş ile siroz regresyonu yaşamıştır.

Tablo 6. Kompanse HBeAg pozitif ı,e HBeAg pozitif hastalarda başlangıca göre 240. Haftadaki histolojik cevap (%)

	174-0102 Çalışması (HBcAg negatif)		**l 74-0l03 Çalışması (HBeAg pozitif)**	
	245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) **n =250[c]**	l0 mg adefovir dipivoksilden 245 mg tenofovir disoproksile (fumarat olarak) geçiş[c] **n=125[d]**	245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) **n=176[c]**	10 mg adefovir dipivoksilden 245 mg tenofovir disoproksile (fumarat olarak) geçiş[c] **n=90[d]**
Histolojik Cevap [a,b] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

[a] Histoloji analizi için kullanılan popülasyon, yalnızca 240. Hafta itibariyle karaciğer biyopsisine ilişkin mevcut verileri (Eksik: Dahil Edilmeyen) olan hastaları kapsamıştır. Emtirisitabinin eklenmesinden sonraki cevap hariç tutulmuştur (her iki çalışmada toplam l7 hasta).

[b] Knodell fibrozu skorunda kötüleşme olmadan Knodell nekroenflamatuvar skorunda en az 2 puanlık iyileşme

[c] 48 haftalık çift kör tenofovir disoproksil fumarat ve ardından l92 haftalık açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.

[d] 48 haftalık çift kör adefovir dipivoksil ve ardından 192 haftaya kadar açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat.

Önceden lamivudin deneyimi bulunan, HIV-1 ve kronik hepatit B ile ko-enfekte hastalardaki deneyim: 48 haftalık randomize, çift kör, kontrollü bir 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) çalışmasında (ACTG 5127 Çalışması), tenofovir koluna randomize edilen yetişkin hastalarda başlangıçtaki ortalama serum HBV DNA düzeyleri 9.45 $\log_{10}$ kopya/ml'dir (n=27). 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) tedavisi, 48 haftalık verilerin bulunduğu hastalarda (n=18), başlangıca göre serum HBV DNA'slnda -5.74 $\log_{10}$ 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 etkililiği ve güvenliliği, 24 haftadan uzun süreyle 10 m g adefovir dipivoksil alırken, persistan viremisi (HBV DNA > 1000 kopya/ml) olan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda randomize, çift kör bir çalışmada (GS-US-174-0106 Çalışması) değerlendirilmektedir. Başlangıçta, emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat tedavisine randomize edilen hastaların %60'ına kıyasla tenofovir disoproksil fumarata randomize edilen hastaların %57'si önceden lamivudin ile tedavi edilmiştir. Genel olarak 24. haftada, emtrisitabin

artı tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların %69'una (36/52) kıyasla tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların %66'sında (35/53) < 400 kopya/ml (< 69 IU/ml) HBV DNA ile sonuçlanmıştır (p=0,672). Ayrıca, emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların %60'ına (31/52) kıyasla tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen hastaların %55'inde (29/53) saptanmayan HBV DNA (<169 kopya/ml [<29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV testinin ölçüm limiti) gözlenmiştir (p=0,504). Araştırıcılar tedaviyi açık etiketli emtrisitabin artı tenofovir disoproksile yoğunlaştırma seçeneğine sahip olduğundan, tedavi grupları arasında 24. haftadan sonra karşılaştırmaların yorumlanması zordur. HBV ile monoenfekte hastalarda emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat ile ikili tedavinin fayda/riskinin değerlendirildiği uzun süreli çalışmalar devam etmektedir.

48. haftada dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda deneyim: GS-US-174-0108 Çalışması, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın (n=45) emtrisitabin + tenofovir disoproksil fumarat (n=45), ve entekavir (n=22), güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmadır. Tenofovir disoproksil fumarat tedavi kolunda, başlangıçta hastaların ortalama Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru 7.2, ortalama HBV DNA'sı 5.8 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama serum ALT değeri 6l U/L olmuştur. Hastaların yüzde kırk ikisinde (19/45) önceden en az 6 aylık lamivudin deneyimi, hastaların %20'sinde (9/45) önceden adefovir dipivoksil deneyimi ve 45 hastadan 9'unda (%20) başlangıçta lamivudin ve/veya adefovir direnç mutasyonları vardır. Ortak birincil güvenlilik sonlanım noktaları, bir advers olay nedeniyle tedavinin kesilmesi ve serum kreatininde > 0.5 mg/dl'lik doğrulanmış artış veya serum fosfat düzeyinde <2 mg/dl'lik doğrulanmış düşüş olmuştur.

CPT skorları $\leq$ 9 olan hastalarda, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunun %74'ü (29/39) ve emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunun %94'ü (33/35), 48 hafta tedaviden sonra HBV DNA < 400 kopya/ml elde etmiştir.

Genel olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler tenofovir disoproksil fumarata kıyasla emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırmasına ilişkin kesin bir sonuca varılamayacak kadar sınırlıdır (bkz. aşağıdaki Tablo 7).

Tablo 7: 48. haftada dekompanse hastalarda güvenlilik ve etkililik parametreleri

	174-0108 Çalışması		
Parametre	Tenofovir disoproksil 245 mg fumarat olarak) (n = 45)	Emtrisitabin 200 mg/ tenofovir disoproksil 245 mg (fumarat olarak) (n = 45)	Entekavir (0.5 mg veya l mg) n = 22
Tolere edilebilirlik başarısızlığı (tedavi ile ortaya çıkan AE nedeniyle çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesi) n (%)[a]	3 (%7)	2 (%4)	2 (%9)
Serum kreatininde başlangıca göre > 0.5 mg/dl'lik doğrulanmış artış	4 (%9)	3 (%7)	1(%5)

veya <2 mg/dl'lik doğrulanmış serum fosfat n (%)[b]			
HBV DNA n (%) < 400 kopya/ml n(%)	31/44 (%70)	36/41(%88)	16/22 (%73)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (%57)	31/41 (%76)	12/22 (%55)
CPT'de başlangıca göre ≥ 2 puanlıkdüşüş n(%)	7/27 (%26)	12/25 (%48)	5/12 (%42)
CPT skorunda başlangıca göre ortalama değişim	-0.8	-0.9	-1.3
MELD skorunda başlangıca göre ortalama değişim	-1.8	-2.3	-2.6

[a] entekavir kolu ile birleştirilmiş tenofovir içeren kolların karşılaştırıldığı p değeri = 0.622,
[b] entekavir kolu ile birleştirilmiş tenofovir içeren kolların karşılaştırıldığı p değeri = 1.000,

GS-US-174-0108 çalışmasında 48 haftadan sonraki deneyim
Tedaviyi yarıda bırakma/geçiş = başarısızlık analizi kullanıldığında, tenofovir disoproksil fumarat alan gönüllülerin %50'si (21/42), emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat alan gönüllülerin %76'sı (28/37) ve entekavir alan gönüllülerin %52'si (11/2l) 168. haftada HBV DNA < 400 kopya/ml elde etmiştir.

240. haftada lamivudine dirençli kronik hepatit B'li hastalarda deneyim (GS-US-174-0121 Çalışması): 245 mg tenofovir disoproksilin (fumarat olarak) etkililiği ve güvenliliği, kompanse karaciğer hastalığı, viremi (HBV DNA ≥ 1000 IU/ml) ve lamivudine dirence ilişkin genotipik bulgu (rtM204Iw +/- rtL180M) olan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda (n=280) randomize, çift kör bir çalışmada (GS-US-174-0121) değerlendirilmiştir. Yalnızca beşinde başlangıçta adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları görülmüştür. Tenofovir disoproksil fumarat tedavi koluna l4l ve emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat tedavi koluna 139 yetişkin gönüllü randomize edilmiştir. Başlangıç demografik bilgileri iki tedavi kolu arasında benzer olmuştur: Başlangıçta gönüllülerin %52.5'i HBeAg negatif, % 47.5'i HBeAg pozitif, ortalama HBV DNA düzeyi 6.5 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama ALT 79 U/l olmuştur.

240 hafta tedaviden sonra, tenofovir disoproksil fumarata randomize edilen 14l gönüllüden 117'sinde (%83) HBV DNA < 400 kopya/ml ve 79 gönüllüden 51'inde (%65) ALT normalizasyonu görülmüştür. Emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarat ile 240 hafta tedaviden sonra 139 gönüllüden 115'inde (%83) HBV DNA <400 kopya/ml ve 83 gönüllüden 59'unda (%71) ALT normalizasyonu görülmüştür. Tenofovir disoproksil fumarata randomize edilen HBeAg pozitif gönüllülerde, 240. haftaya kadar 65 gönüllüden 16'sında (%25) HBeAg kaybı görülmüş ve 65 gönüllüden 8'inde (%12) anti-HBe serokonversiyonu görülmüştür. Emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarata randomize edilen HBeAg pozitif gönüllülerde, 240. haftaya kadar 68 gönüllüden 13'ünde (%19) HBeAg kaybı görülmüş ve 68 gönüllüden 7'sinde (%l0) anti-HBe serokonversiyonu görülmüştür. Tenofovir disoproksil fumarata

randomize edilen hiçbir hastada HBsAg kaybı veya anti-HBs'ye serokonversiyon görülmemiştir. Emtrisitabin artı tenofovir disoproksil fumarata randomize edilen beş gönüllüde HBeAg kaybı görülmüştür, 5 hastanın 2'si anti-HBs serokonversiyonu deneyimlemiştir.

Klinik Direnç:
Başlangıçta çift kör tenofovir disoproksil fumarat tedavisine randomize edilmiş ve ardından açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat tedavisine geçen HBeAg negatif (GS-US-174-0102, n=250) ve HBeAg pozitif (GS-US-174-0103, n=176) 426 hasta, HBV polimerazdaki başlangıca göre genotipik değişimler açısından değerlendirilmiştir. 48 (n=39), 96 (n=24), 144. (n=6), 192 (n=5), 240. (n=4) ve 288. (n=6) ve 384. (n=2) haftada HBV DNA > 400 kop ya/ml olan tüm hastalarda yapılan tenofovir disoproksil fumarat monoterapisinin genotipik değerlendirmeleri, tenofovir disoproksil fumarat direnci ile ilişkili hiçbir mutasyonun gelişmediğini göstermiştir.

Başlangıçta çift kör adefovir dipivoksil tedavisine randomize edilmiş ve ardından açık etiketli tenofovir disoproksil fumarat tedavisine geçen HBeAg negatif (GS-US-174-0102, n=l25) ve HBeAg pozitif (GS-US-174-0103, n=90) 215 hasta, HBV polimerazdaki başlangıca göre genotipik değişimler açısından değerlendirilmiştir. 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144. (n = 1), 192 (n = 2) ve 288. (n = 1) ve 384 (n=2) haftada HBV DNA > 400 kopya/ml olan tüm hastalarda yapılan tenofovir disoproksil fumarat monoterapisinin genotipik değerlendirmeleri, tenofovir disoproksil fumarat direnci ile ilişkili hiçbir mutasyonun gelişmediğini göstermiştir.

GS-US-174-0108 Çalışmasında 45 hasta (başlangıçta lamivudin ve/veya adefovir dipivoksil direnç mutasyonları olan 9 hasta dahil) l68 haftaya kadar tenofovir disoproksil fumarat almıştır. 48 haftada HBV DNA düzeyi > 400 kopya/ml olan 6/8 hasta için, ikili başlangıç ve tedavi sırasındaki HBV izolatlarından elde edilen genotipik veriler mevcuttur. Bu izolatlarda tenofovir disoproksil fumarata direnç ile ilişkilendirilen bir aminoasit substitüsyonu belirlenmemiştir. Genotipik analiz, 48. haftadan sonra tenofovir disoproksil fumarat kolunda 5 gönüllüde gerçekleştirilmiştir. Hiçbir gönüllüde tenofovir disoproksil fumarata direnç ile ilişkilendirilen bir aminoasit substitüsyonu belirlenmemiştir.

GS-US-174-0121 çalışmasında başlangıçta lamivudin direnç substitüsyonları olan 141 hasta 96 haftaya kadar tenofovir disoproksil fumarat almıştır. Kümülatif olarak, TDF alırken son zaman noktalarında viremi dönemi deneyimleyen (HBV DNA> 400 kopya/ml) 4 hasta olmuştur. Aralarından 4 hastanın 2'si için, eşleşmiş başlangıç ve tedavi sırasındaki HBV izolatlarından elde edilen sekans veriler mevcuttur. Bu izolatlarda tenofovir disoproksil fumarata direnç ile ilişkilendirilen bir aminoasit substitüsyonu belirlenmemiştir.

GS-US-174-01l5 pediyatrik çalışmasında 52 hasta (başlangıçta lamivudine direnç mutasyonları olan 6 hasta dahil) 72 haftaya kadar tenofovir disoproksil fumarat almıştır ve sonrasında 51/52 hasta açık uçlu tenofovir disoproksil fumarata geçirilmiştir (TDF-TDF grup). Genotipik değerlendirmeler, 48. haftada (n = 6) ve 72. haftada (n = 5), 96. haftada (n = 4), 144. haftada (n = 2) ve 192. haftalarında (n = 3) HBV DNA'sı > 400 kopya/ml olan tüm hastalarda yapılmıştır. 54 hasta (başlangıçta lamivudine direnç mutasyonları olan 2 hasta dahil) başlangıçta 72 hafta boyunca körlenmiş plasebo tedavisi almıştır ve sonrasında 52/54 hasta tenofovir disoproksil fumarat ile takip edilmiştir (PLB-TDF grup). Genotipik değerlendirmeler, 96. haftada (n = 17), 144. haftada (n = 7) ve 192. haftalarında (n = 8) HBV DNA'sı > 400 kopya/ml olan tüm hastalarda yapılmıştır. Bu izolatlarda tenofovir disoproksil fumarata direnç ile ilişkilendirilen bir aminoasit substitüsyonu belirlenmemiştir.

GS-US-174-0144 pediyatrik çalışmasında, HBV DNA düzeyi > 400 kopya/ml olan ikili başlangıç ve tedavi sırasındaki tenofovir disoproksil fumarat alan hastalardan alınan HBV

izolatlarından elde edilen genotipik veriler 10 hastadan 9'u için mevcuttur. 48. haftada, bu izolatlarda tenofovir disoproksil fumarata direnç ile ilişkilendirilen bir amino asit substitüsyonu belirlenmemiştir.

Pediatrik popülasyon:
HIV-l: GS-US-104-0321 çalışmasında, HIV-l ile enfekte olmuş ve tedavi deneyimi bulunan 12 ila l8 yaş arasında 87 hasta 48 hafta boyunca optimize standart tedavi rejimi (OBR) ile kombine halde tenofovir disoproksil fumarat (n=45) ya da plasebo (n=42) ile tedavi almışlardır. *Çalışmadaki sınırlamalar nedeniyle, 24. haftadaki plazma HIV-1 RNA düzeylerine göre tenofovir disoproksil fumaratın plaseboya kıyasla bir faydası gösterilmemiştir. Bununla birlikte, yetişkin verilerinin ekstrapolasyonu ve karşılaştırmalı farmakokinetik verilerine dayanarak adolesan popülasyon için bir fayda beklenmektedir (bkz. bölüm 5.2).*

Tenofovir disoproksil fumarat veya plasebo tedavisi alan hastalarda, lomber KMY Z skoru -1.004 ve -0.809 idi ve total vücut KMY Z skoru başlangıçta, sırasıyla -0.866 ve -0.584 idi. 48. haftada değişiklikler (çift kör faz sonu) ortalaması ise, tenofovir disoproksil fumarat ve plasebo grupları için toplam vücut KMY Z skoru -0.215 ve -0.165 lomber KMY Z skoru, ve -0.254 ve -0.179 idi. KMY kazanç ortalama oranı plasebo grubuna göre tenofovir disoproksil fumarat grubunda daha azdı. 48. haftada, altı tenofovir disoproksil fumarat grubundaki ergenler ve plasebo grubunda ergen bir önemli lomber KMY kaybı (>% 4 kaybı olarak tanımlanır) vardı. Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi 96 hafta alan 28 hasta arasında, KMY Z skorları toplam vücut için lomber omurga için -0,34l ve -0,458 azaldı.

GS-US-104-0352 çalışmasında, daha önce tedavi almış ve stavudin veya zidovudin içeren rejimlerle stabil, virolojik supresyon elde etmiş 2 ila < 12 yaşındaki 97 hasta, stavudin veya zidovudinin tenofovir disoproksil fumarat ile değiştirilmesine (n = 48) veya 48 hafta boyunca orijinal rejimlerine devam etmeye (n = 49) randomize edilmiştir. 48. haftada, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubundaki hastaların %83'ü ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundaki hastaların %92'sinde < 400 kopya/ml HIV-1 RNA konsantrasyonları olmuştur. 48. haftada < 400 kopya/ml düzeyini koruyan hastaların oranındaki fark, büyük ölçüde tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda daha fazla sayıda hastanın tedaviyi bırakmasından kaynaklanmıştır. Eksik veriler hariç tutulduğunda, 48. haftada tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubundaki hastaların %91'i ve stavudin veya zidovudin tedavi grubundaki hastaların %94'ünde < 400 kopya/ml HIV-1 RNA konsantrasyonları olmuştur.

Pediyatrik hastalarda KMY'de azalmalar rapor edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat veya stavudin veya zidovudin ile tedavi alan hastalarda, başlangıçta **ortalama lomber omurga KMY Z** skoru sırasıyla -l.034 ve -0.498 ve ortalama total vücut KMY Z skoru ise -0,471 ve -0.386 olmuştur. **48. haftadaki** (randomize fazın sonu) ortalama değişimler, tenofovir disoproksil fumarat ve stavudin veya zidovudin grupları için sırasıyla lomber omurga KMY Z skorunda 0.032 ve 0.087 ve total vücut KMY Z skorunda -0.184 ve -0.027 olmuştur. 48. haftada lomber omurga kemiği kazancının ortalama oranı, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubu ile stavudin veya zidovudin tedavi grubunda benzer olmuştur. Toplam vücut kemik kazancı, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda stavudin veya zidovudin tedavi grubuna kıyasla daha az olmuştur. Tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen bir gönüllüde **48. haftada** anlamlı **(> %4) lomber omurga KMY kaybı** görülmüş, stavudin veya zidovudin ile tedavi edilen hiçbir gönüllüde bu gözlenmemiştir. **96 hafta boyunca tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilen 64 gönüllüde KMY Z skorları lomber omurga için -0.012 ve toplam vücut için -0.338 azalmıştır. KMY Z skorlarında boy ve ağırlığa göre düzeltilme yapılmamıştır.**

GS-US-104-0352 çalışmasında tenofovir disoproksil fumarata **maruz kalan 89 pediyatrik**

hastadan 8'i (% 9) renal advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. 5 gönüllüde (% 5,6) klinik olarak proksimal renal tübülopati ile tutarlı laboratuvar bulguları olmuş, bunların 4'ü tenofovir disoproksil tedavisini sonlandırmıştır (medyan tenofovir disoproksil maruziyeti 331 hafta).

Kronik hepatit B: GS-US-174-0ll5 Çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan [HBV DNA > $l0^5$ kopya/ml, yüksek serum ALT (≥ 2 x ULN) veya son 24 ayda yüksek serum ALT düzeyleri geçmişi] 12 ila < l8 yaşındaki HBeAg negatif ve HBeAg pozitif 106 hasta tenofovir disoproksil 245mg (fumarat olarak) (n = 52) veya plasebo (n = 54) ile 72 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Gönüllüler daha önce tenofovir disoproksil fumarat ile tedavi edilmemiş olmalıdır; ancak interferon bazlı rejimler (taramadan >6 ay önce) veya tenofovir disoproksil fumarat içermeyen başka oral anti-HBV nükleozidler/nükleotid tedavileri (taramadan >16 ay önce) almış olabilir. 72. Haftada, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubundaki hastaların %88'inde (46/52) ve plasebo grubundaki hastaların %0'ında (0/54) HBV DNA < 400 kopya/ml olmuştur. Plasebo grubunda %31'e (13/42) kıyasla, tenofovir disoproksil fumarat grubundaki hastaların %74'ü (26/35) 72. H aftada normalize edilmiş ALT'ye sahip olmuştur. Daha önce nükleoz(t)id almamış (n = 20) ve nükleoz(t)id almış (n= 32) hastalarda (lamivudine dirençli hastalar (n = 6) dahil), tenofovir disoproksil fumarat tedavisine verilen yanıt karşılaştırılabilir nitelikte olmuştur. Daha önce nükleoz(t)id almamış hastaların %95'i, nükleoz(t)id almış hastaların %84'ü ve lamivudine dirençli hastaların %83'ü, 72. Haftada HBV DNA < 400 kopya/ml düzeyine ulaşmıştır. Daha önce nükleoz(t)id almış olan 32 hastanın 3l'i daha önce lamivudin almıştır. 72. haftada, tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda immün-aktif hastaların (HBV DNA ≥ $l0^5$ kopya/ml, serum ALT > 1.5 x ULN) %96'sında (27/28) ve plasebo grubundaki haslaların %0'ında (0/32) HBV DNA < 400 kopya/ml olmuştur. Plasebo grubunda %34'e (11/32) kıyasla, tenofovir disoproksil fumarat grubundaki immün-aktif hastaların %75'i (21/28) 72. haftada normal ALT'ye sahip olmuştur.

72 hafta süren körleştirilmiş randomize tedaviden sonra, her bir gönüllü, 192. haftaya kadar, açık uçlu tenofovir disoproksil fumarat tedavisine geçebilirdi. 72. haftadan sonra, çift kör tenofovir disoproksil fumarat alan, ardından da açık uçlu tenofovir disoproksil fumarat alan gönüllüler (TDF-TDF grubu) için virolojik baskılama devam etmiştir: TDF-TDF grubundaki gönüllülerin % 86,5'inde (45/52), 192. haftada HBV DNA <400 kopya/ml olmuştur. Çift kör dönemde plasebo alan gönüllüler arasında, HBV DNA <400 kopya/ml olan gönüllülerin oranı, açık uçlu TDF tedavisi (PLB-TDF grubu) almaya başlamalarından sonra belirgin şekilde yükselmiştir: PLB-TDF grubundaki gönüllülerin % 74,1'inde (40/54), 192. haftada HBV DNA < 400 kopya/ml olmuştur.

TDF-TDF grubunda 192. haftada ALT normalizasyonu görülen gönüllülerin oranı, başlangıçta HBeAg-pozitif olanlarda % 75,8 (25/33), başlangıçta HBeAg-negatif olanlarda ise % 100 (2 gönüllüden 2'si) olmuştur. TDF-TDF ve PLB-TDF gruplarında benzer oranlarda gönüllüler (sırasıyla % 37,5 ve % 41,7) 192. haftaya kadar anti-HBe'ye serokonversiyon deneyimlemiştir.

Tablo 8'de, Çalışma GS-US-174-0115'ten Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) verileri özetlenmiştir:

Tablo 8: Başlangıçta, 72. haftada ve 192. haftada Kemik Mineral Yoğunluğu

	Başlangıç		72. hafta		192. hafta	
	TDF-TDF	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**
Lomber omurga ortalama (SD) KMY Z-skoru[a]	−0,42 (0,762)	–0,26 (0,806)	–0,49 (0,852)	–0,23 (0,893)	–0,37 (0,946)	–0,44 (0,92)
Başlangıç KMY Z-skoruna[a] göre lomber omurga ortalama (SD) değişimi	UY	UY	–0,06 (0,32)	0,1 (0,378)	0,02 (0,548)	–0,1 (0,543)
Tüm vücut ortalama (SD) KMY Z-skoru[a]	−0,19 (1,11)	–0,23 (0,859)	–0,36 (1,077)	–0,12 (0,916)	–0,38 (0,934)	–0,42 (0,942)
Başlangıç KMY Z-skoruna[a] göre tüm vücut ortalama (SD) değişimi	UY	UY	–0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	–0,16 (0,521)	–0,19 (0,504)
Lomber omurga KMY'sinde en az % 6'lık azalma[b]	UY	UY	% 1,9 (1 gönüllü)	% 0	% 3,8 (2 gönüllü)	% 3,7 (2 gönüllü)
Tüm vücut KMY'sinde en az % 6'lık azalma[b]	UY	UY	% 0	% 0	% 0	% 1,9 (1 gönüllü)
Lomber omurga KMY'sinde ortalama % artış	UY	UY	% 5,14	% 8,08	% 10,05	% 11,21
Tüm vücut KMY'sinde ortalama % artış	UY	UY	% 3,07	% 5,39	% 6,09	% 7,22

UY: Uygulaması yoktur.

[a] KMY Z-skorlarında boy ve vücut ağırlığına göre düzeltme yapılmamıştır

[b] 72. haftaya kadar olan birincil güvenlilik sonlanım noktası

GS-US-174-0144 çalışmasında, kronik hepatit B'li 2 ila <12 yaşları arasındaki 89 HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif hasta, günde bir kez 6,5 mg/kg'dan maksimum 245 mg doza kadar tenofovir disoproksil (n=60) veya plasebo (n = 29) ile 48 hafta süresince tedavi edilmiştir. Gönüllüler, tarama sırasında HBV DNA > 10^5 kopya/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ IU/ml) ve ALT >1,5 x normalin üst sınırı (ULN) değerleri ile tenofovir disoproksil ile daha önce tedavi görmemiş olmalıdır. 48. haftada, tenofovir disoproksil tedavi grubundaki hastaların % 77'sinde (60 hastanın 46'sı) ve plasebo grubundaki hastaların % 7'sinde (29 hastanın 2'si) HBV DNA < 400 kopya/ml (69 IU/ml) olarak belirlenmiştir. 48. haftada, tenofovir disoproksil grubundaki hastaların % 66'sı (58 hastanın 38'i), plasebo grubundaki hastaların % 15'i (27 hastanın 4'ü) ile karşılaştırıldığında ALT değerleri normalleşmiştir. 48. haftada, tenofovir disoproksil grubundaki hastaların % 25'i (56 hastanın 14'ü) ve plasebo grubundaki hastaların % 24'ü (29 hastanın 7'si) HBeAg serokonversiyonuna ulaşmıştır.

Tenofovir disoproksil ile tedaviye yanıt, daha önce tedavi görmemiş ve tedavi görmüş gönüllülerde karşılaştırılabilir olmuştur; 48. haftada tedavi görmemiş gönüllülerin % 76'sı (38/50), tedavi görmüş gönüllülerin % 80'i (8/10) HBV DNA < 400 kopya/ml'ye (69 IU/ml) ulaşmıştır. Tenofovir disoproksil ile tedaviye yanıt, başlangıçta % 77 (43/56) HBeAg-pozitif ve % 75 (3/4) HBeAg-negatif

olan gönüllüler ile karşılaştırıldığında 48. haftada HBV DNA < 400 kopya/ml'ye (69 IU/ml) ulaşarak HBeAg-negatif olan deneklerde de benzer olmuştur. HBV genotiplerinin başlangıçtaki dağılımı, TDF ve plasebo grupları arasında benzer olmuştur. Gönüllülerin çoğu, genotip A ve B'nin (her biri % 6,7) daha düşük ve benzer sıklıkta olduğu genotip C (% 43,8) veya D (% 41,6) olmuştur. TDF grubuna randomize edilen sadece 1 gönüllü, başlangıçta genotip E idi. Genel olarak, tenofovir disoproksile tedavi yanıtları, genotip D enfeksiyonu (% 55) olan gönüllülerde düşük yanıt oranı ile A, B, C ve E genotipleri için benzer olmuştur [gönüllülerin % 75 - % 100'ü 48. haftada HBV DNA < 400 kopya/ml (69 IU/ml)'ye ulaşmıştır].

Tablo 9'da, Çalışma GS-US-174-0144'ten Kemik Mineral Yoğunluğu verileri özetlenmiştir:

Tablo 9: Başlangıçta ve 48. haftada Kemik Mineral Yoğunluğu

	Başlangıç		**48. hafta**	
	TDF	**PLB**	**TDF**	**PLB**
Lomber omurga ortalama (SD) KMY Z-skoru[a]	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Başlangıç KMY Z-skoruna[a] göre lomber omurga ortalama (SD) değişimi	UY	UY	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Tüm vücut ortalama (SD) KMY Z-skoru[a]	0,11 (0,743)	−0,05 (1,497)	−0,34 (0,939)	0,2 (1,299)
Başlangıç KMY Z-skoruna[a] göre tüm vücut ortalama (SD) değişimi	UY	UY	−0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Lomber omurga KMY'sinde en az % 4'lük azalma[b]	UY	UY	% 18,3 (11 gönüllü)	% 6,9 (2 gönüllü)
Tüm vücut KMY'sinde en az % 4'lük azalma[b]	UY	UY	% 6,7 (4 gönüllü)	% 0
Lomber omurga KMY'sinde ortalama % artış	UY	UY	% 3,8	% 7,6
Tüm vücut KMY'sinde ortalama % artış	UY	UY	% 4,5	% 8,9

UY: Uygulaması yoktur.
[a] KMY Z-skorlarında sadece eşleşen referans verilere sahip sınırlı sayıda gönüllü için mevcuttur
[b] 48. haftaya kadar olan ikincil sonlanım noktası

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 disoproksil fumaratın oral uygulanmasından sonra, tenofovir

disoproksil fumarat hızla emilir ve tenofovire dönüştürülür. HIV ile enfekte hastalara yiyecekle birlikte birden çok tenofovir disoproksil fumarat dozu uygulanması, sırasıyla 326 (%36.6) ng/ml, 3324 (%41,2) ng·saat/ml ve 64.4 (%39.4) ng/ml olan ortalama (varyasyon katsayısı (CV) %'si) tenofovir C_{maks}, EAA ve C_{min} değerleriyle sonuçlanmıştır. Maksimum tenofovir konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra 1 saat içinde veya yiyecek ile alındığında iki saat içinde gözlenmiştir. Açlık halindeki hastalarda tenofovir disoproksil 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. Ancak, tenofovir disoproksil fumaratın hafif bir yiyecekle birlikte uygulanmasının tenofovirin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Tenofovir disoproksil fumaratın ilk dozundan sonra, serumdaki medyan C_{maks} 213 ila 375 ng/ml arasında değişmiştir.

Dağılım:
İntravenöz uygulama sonrasında, tenofovirin kararlı durum dağılım hacminin yaklaşık 800 ml/kg olduğu tahmin edilmektedir. Tenofovir disoproksil 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:
İn vitro çalışmalar, tenofovir disoproksil fumaratın veya tenofovirin CYP450 enzimleri için substratları olmadığını belirlemiştir. Ayrıca, *in vivo* gözlenenden önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda (yaklaşık 300 kat), tenofovir, ilaç biyotransformasyonu ile ilgili CYP450 izoformlarının (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 veya CYP1A1/2) aracı olduğu *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir.

100 µmol/l konsantrasyondaki tenofovir disoproksil fumarat, CYP1A1/2 substrat metabolizmasında küçük (%6) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Diğer herhangi bir CYP450 izoformu üzerinde etkisi yoktur. Bu verilere dayanarak, tenofovir disoproksil fumarat ve CYP450 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünleri kapsayan klinik olarak anlamlı etkileşimlerin görülmesinin olası olmadığı söylenebilir.

Eliminasyon:
Tenofovir hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon 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 yarılanma ömrü yaklaşık 12 ila 18 saattir.

Çalışmalar, tenofovirin etkin tübüler sekresyon yolağının, organik anyon taşıyıcıları (hOAT) l ve 3 ile proksimal tübül hücresine alındığını ve birden çok ilaca dirençli protein 4 (MRP 4) ile idrara atıldığını göstermiştir.

Doğusallık/doğrusal olmayan durum:
Tenofovirin farmakokinetiği, tenofovir disporoksil fumaratın 75-600 mg aşırı doz aralığından bağımsızdır ve herhangi bir doz seviyesinde tekrarlanan dozdan da etkilenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:
Yaşlılarda (65 yaş üstü) farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

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

Etnik köken:
Farklı etnik gruplarda farmakokinetik özel olarak incelenmemiştir.

Pediatrik popülasyon:
HIV-1: Tenofovirin kararlı durum farmakokinetiği vücut ağırlığı ≥ 35 kg olan 8 HIV-l ile enfekte adolesan hastada (l2 ile <18 yaş) değerlendirildi. Ortalama (± SD) C_{maks} ve EAA sırasıyla 0.38 ± 0.13 mcg / ml ve 3.39 ± 1.22 mcg • saat / ml'dır. Oral yoldan günlük 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) doz alan adolesan hastalarda ulaşılan tenofovir maruziyeti, günlük 245 mg tenofovir disoproksil (fumarat olarak) alan yetişkinlerle olan tenofovir maruziyetine benzerdir.

Kronik Hepatit B: Oral günlük tenofovir disoproksil 245 mg (fuınarat olarak) dozu alan HBV ile enfekte adolesan hastalardaki (12 ila < l8 yaş) kararlı durum tenofovir maruziyeti, günde bir kez tenofovir disoproksil 245 mg (fumarat olarak) dozu alan yetişkinlerde elde edilen maruziyete benzerdir.

HBV ile enfekte ve maksimum doz 245 mg olmak üzere günlük 6,5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral tenofovir disoproksil (tablet veya granül) alan 2 ila < 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda elde edilen tenofovir maruziyetinin, HIV-1 ile enfekte ve maksimum doz 245 mg olmak üzere günde bir kez 6,5 mg/kg tenofovir disoproksil alan 2 ila < 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda elde edilen maruziyete benzer olduğu saptanmıştır.

12 yaşın altındaki veya böbrek yetmezliği olan çocuklarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

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 bulunan hastalarda (CrCl < 10 ml/dak), diyaliz arasında 48 saat üzerinde ciddi anlamda artan tenofovir konsantrasyonları sırasıyla,

ortalama C_{maks} 1,032 ng/ml ve ortalama EAA_{0-48} 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 peritonal veya diğer diyaliz şekillerinin uygulandığı son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tenofovirin farmakokinetiği incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda tenofovirin farmakokinetiği incelenmemiştir. Doz önerisi yapmak için veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

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 $EAA_{o-\infty}$ 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 periferal 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
Klinik öncesi güvenlilik farmakolojisi çalışmaları insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında bulunan bulgularda maruziyet seviyeleri, klinik maruziyet (klinik kullanımla alakalı böbrek ve kemik toksisitesi dahil) seviyesine eşit veya daha fazladır; ve serum fosfat konsantrasyonunda azalma vardır. Kemik toksisitesi tanısı osteomalazi (maymunlarda) ve azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY - KMY) (sıçanlar ve köpekler) tanısı konmuştur. Genç erişkin sıçanlarda ve köpeklerde kemik toksisitesi çocuk veya yetişkin hastalardaki maruz kalmanın $\geq$ 5 kat fazlasında oluşmuştur; kemik toksisitesi juvenil enfekte maymunlarda çok yüksek maruziyette subkutan dozlamayı takiben (hastaların $\geq$40 katı maruziyette) oluşmuştur. Sıçan ve maymun çalışmalarındaki bulgular KMY'daki potansiyel sekonder azalmanın fosfatın intestinal emiliminin azalmasına bağlı olduğunu göstermiştir.

Genotoksisite çalışmaları in vitro fare lenfoma tayininde pozitif, Ames testinde kullanılan suşların birinde şüpheli, ve primer sıçan hepatositlerindeki bir USD testinde zayıf pozitif sonuçlar çıkarmıştır. Buna rağnen, in vivo fare kemik iliği mikronükleus tayininde negatiftir.

Sıçanlarda ve farelerde oral karsinojenite çalışmaları yalnızca farelerde çok yüksek dozda duodenal tümörlerinin düşük insidansını göstermiştir. Bu tümörlerin insanlarda görülmesi pek olası değildir. Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları çiftleşme, doğurganlık, gebelik veya fetal parametreler üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Buna rağmen,

tenofovir disoproksil fumarat maternal olarak toksik dozlarda peri-postnatal toksisite çalışmalarında yavruların hayatta kalma indeksini ve ağırlığını azaltmıştır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Tenofovir disoproksil fumarat etkin maddesi ve onun ana dönüşüm ürünleri çevrede kalıcıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği için yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film kaplama (Instacoat Aqua III Blue) bileşenleri:
Hipromelloz
Triasetin
Laktoz
Titanyum dioksit
FD&C Blue No. 2 Aluminyum lake

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korunması için kutusunda saklayınız. Şişeyi sıkıca kapatınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
NEFOVİR, çocuk emniyetli kapaklı 30 tablet içeren HDPE şişelerde bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.
No:12 34775 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2016/147

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2016
Ruhsat yenileme tarihi :……

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
