

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Gilestra<sup>®</sup> Duo T, 245 mg/200 mg, film tablete

INN: tenofovir, emtricitabin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku 291,22 mg tenofovirdizoprokil-fosfata) i 200 mg emtricitabina.

Lek Gilestra Duo T sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Zelene do svetlozelene film tablete, ovalnog oblika, sa utisnutom oznakom „E T“ sa jedne strane i bez oznaka na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Lečenje infekcije virusom HIV-1:*

Lek Gilestra Duo T je indikovano u kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji za lečenje odraslih osoba koje su inficirane virusom HIV-1 (videti odeljak 5.1).

*Preekspoziciona profilaksa (PrEP):*

Lek Gilestra Duo T je indikovano u kombinaciji sa primenom mera sigurnijeg polnog odnosa radi preekspozicione profilakse da bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 koja se prenosi polnim putem kod odraslih osoba sa visokim rizikom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Gilestra Duo T treba da započne lekar koji ima iskustva u lečenju infekcije HIV-om.

##### Doziranje

*Terapija ili prevencija HIV-a kod odraslih osoba:* Jedna tableta, jednom na dan.

Za lečenje infekcije virusom HIV-1 postoje odvojeni lekovi emtricitabina i tenofovirdizoproksila ukoliko bude bilo neophodno da se prekine primena ili prilagodi doza jedne od aktivnih susptanci koju sadrži lek Gilestra Duo T. Molimo Vas pročitajte Sažetak karakteristika leka tih lekova.

Ako se propusti doza leka Gilestra Duo T, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, lek Gilestra Duo T treba što pre uzeti i potom nastaviti primenu prema uobičajenom rasporedu. Ako je propuštena neka doza a pošlo je više od 12 sata od vremena kada je tu dozu trebalo uzeti i blizu je vreme za primenu naredne doze, propuštenu dozu ne treba uzimati već jednostavno nastaviti sa primenom leka prema uobičajenom rasporedu.

Ukoliko se javi povraćanje, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja leka Gilestra Duo T, treba uzeti drugu dozu. Ukoliko do povraćanja dođe nakon više od 1 sata od uzimanja leka Gilestra Duo T, nije potrebno uzimati drugu dozu.

### Posebne populacije

*Starije osobe:* Prilagođavanje doze nije potrebno (videti odeljak 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega:* Emtricitabin i tenofovir se eliminišu izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu i tenofovirusu se povećava kod osoba sa poremećenom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

### Odrasle osobe sa oštećenjem bubrega:

Lek Gilestra Duo T treba koristiti samo kod osoba sa klirensom kreatinina (CrCl) < 80 mL/min ako se smatra da moguća korist nadmašuje potencijalne rizike. Videti Tabelu 1.

**Tabela 1: Preporuke za doziranje kod odraslih osoba sa oštećenjem funkcije bubrega**

	<b>Lečenje infekcije virusom HIV-1</b>	<b>Preekspoziciona profilaksa</b>
Blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 50-80 mL/min)	Ograničeni podaci iz kliničkih studija govore u prilog doziranju jednom na dan emtricitabina i tenofovira (videti odeljak 4.4).	Ograničeni podaci iz kliničkih studija govore u prilog doziranju emtricitabina i tenofovira jednom na dan kod osoba koje nisu inficirane virusom HIV-1 i imaju CrCl 60-80 mL/min. Emtricitabin i tenofovir se ne preporučuju za primenu kod osoba koje nisu inficirane virusom HIV-1 i imaju CrCl < 60 mL/min obzirom na to da nisu ispitivani kod ove populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2).
Umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30-49 mL/min)	Primena na svakih 48 sati se preporučuje na osnovu modela farmakokinetičkih podataka za pojedinačnu dozu emtricitabina i tenofovirdizoproksil-fumarata kod ispitanika koji nisu inficirani virusom HIV-a, sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).	Ne preporučuje se primena leka Gilestra Duo T kod ove populacije.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl < 30 mL/min) i pacijenti na hemodijalizi	Ne preporučuje se primena leka Gilestra Duo T, jer se kombinovanom tabletom ne mogu postići odgovarajuća smanjenja doze.	Ne preporučuje se primena leka Gilestra Duo T kod ove populacije.

### *Oštećenje funkcije jetre:*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje doze nije potrebno (videti odeljke 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija:*

Bezbednost i efikasnost primene emtricitabina i tenofovira kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (videti odeljak 5.2).

### Način primene

Oralna primena. Poželjno je da se lek Gilestra Duo T uzima zajedno sa hranom.

Tablete leka Gilestra Duo T mogu se smrviti u približno 100 mL vode, soka od pomorandže ili soka od grožđa i odmah uzeti.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Primena leka Gilestra Duo T za preekspozicionu profilaksu kod osoba sa nepoznatim ili pozitivnim HIV-1 statusom.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Opšti podaci

*Prenošenje HIV-a:* Iako je dokazano da efikasna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom znatno smanjuje rizik od prenošenja polnim putem, rezidualni rizik se ne može isključiti. Potrebno je primeniti mere predostrožnosti za sprečavanje prenošenja u skladu sa nacionalnim smernicama.

##### Pacijenti sa virusom HIV-1 koji nosi mutaciju

Primenu emtricitabina i tenofoviridizoproksila treba izbegavati kod pacijenata sa HIV-1 koji nosi mutaciju K65R, a koji su već bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 5.1).

##### Ukupna strategija sprečavanja infekcije virusom HIV-1

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila nije uvek efikasna u sprečavanju dobijanja virusa HIV-1. Nije poznato vreme do javljanja zaštite nakon početka uzimanja kombinacije emtricitabina i tenofovira.

Lek Gilestra Duo T treba primenjivati za preekspozicionu profilaksu samo u sklopu ukupne strategije sprečavanja infekcije virusom HIV-1, koja uključuje i primenu drugih mera sprečavanja infekcije virusom HIV-1 (npr. dosledna i ispravna upotreba kondoma, poznavanje HIV-1 statusa, redovno testiranje na druge polno prenosive infekcije).

##### *Rizik od rezistencije kod neotkrivene infekcije virusom HIV-1:*

Lek Gilestra Duo T se sme primenjivati samo za smanjenje rizika od dobijanja virusa HIV-1 kod osoba kod kojih je potvrđeno da su HIV-negativne (videti odeljak 4.3). Dok uzimaju lek Gilestra Duo T zbog preekspozicione profilakse, te osobe treba često testirati (npr. najmanje na svaka 3 meseca) pomoću kombinovanog testa antigen/antitelo kako bi se potvrdilo da su i dalje HIV-negativne.

Lek Gilestra Duo T ukoliko se primenjuje sam ne čini potpuni režim lečenja infekcije virusom HIV-1 i kod osoba sa neotkrivenom infekcijom virusom HIV-1 koje uzimaju samo kombinaciju emtricitabina i tenofovira pojavile su se mutacije povezane sa rezistencijom virusa HIV-1.

Ukoliko su prisutni klinički simptomi konzistentni sa akutnom virusnom infekcijom, a sumnja se na nedavnu (< 1 meseca) izloženost virusu HIV-1, primenu leka Gilestra Duo T treba odložiti za najmanje mesec dana i ponovno proveriti HIV-1 status pre početka primene leka Gilestra Duo T za preekspozicionu profilaksu.

##### *Važnost pridržavanja terapije:*

Osobama koje nisu inficirane virusom HIV-1 treba savetovati da se strogo pridržavaju preporučenog rasporeda doziranja leka Gilestra Duo T. Efektivnost kombinacije emtricitabina i tenofovira u smanjivanju rizika od dobijanja virusa HIV-1 je u visokoj korelaciji sa pridržavanjem terapije što je dokazano merljivim koncentracijama leka u krvi.

##### Pacijenti sa infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 i sa hroničnim hepatitisom B ili C lečeni antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih hepatičkih neželjenih reakcija. Lekari

treba da se pridržavaju trenutno važećih smernica za lečenje infekcije HIV-om kod pacijenata istovremeno inficiranih virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV).

Bezbednost i efikasnost kombinacije emtricitabin i tenofovir za preekspozicionu profilaksu kod pacijenata sa infekcijom HBV-om ili HCV-om nije ustanovljena.

U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, molimo da takođe progledate važeći sažetak karakteristika leka za te lekove. Videti takođe u nastavku *Primena sa ledipasvirom*.

Tenofovir dizoproksil je indikovano za lečenje HBV-a, a farmakodinamske studije su pokazale da emtricitabin deluje protiv HBV-a, ali bezbednost i efikasnost kombinacije emtricitabin i tenofovir nije specifično ustanovljena kod pacijenata sa hroničnom infekcijom HBV-om.

Prekid terapije lekom Gilestra Duo T kod pacijenata inficiranih HBV-om može biti udružen sa teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Pacijente inficirane HBV-om koji prestanu da uzimaju lek Gilestra Duo T treba pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tokom najmanje nekoliko meseci posle prestanka lečenja. Ukoliko je adekvatno, nastavak terapije hepatitisa B može biti opravdan. Kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom, prekid lečenja se ne preporučuje jer egzacerbacija hepatitisa nakon lečenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

### Bolest jetre

Bezbednost i efikasnost primene kombinacije emtricitabin i tenofovir-dizoproksil nisu ustanovljeni kod pacijenata sa značajnim osnovnim poremećajima jetre. Farmakokinetika tenofovira ispitivana je kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i kod tih pacijenata prilagođavanje doze nije potrebno. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Uzimajući u obzir minimalni hepatički metabolizam i eliminaciju emtricitabina putem bubrega, malo je verovatno da bi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre bilo potrebno prilagođavanje doze kombinacije emtricitabin i tenofovir-dizoproksil (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 sa prethodno prisutnim poremećajem funkcije jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko se kod tih pacijenata dokaže pogoršanje bolesti jetre, mora se razmotriti privremen ili trajni prekid lečenja.

### Uticaj na bubrege

Emtricitabin i tenofovir se primarno izlučuju putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Pri upotrebi tenofovir-dizoproksil-fumarata zabeleženi su insuficijencija bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom) (videti odeljak 4.8).

### *Praćenje funkcije bubrega*

Pre nego se započne terapija lekom Gilestra Duo T za lečenje infekcije virusom HIV-1 ili za preekspozicionu profilaksu, preporučuje se da se kod svih pojedinaca izračuna klirens kreatinina.

Kod osoba bez faktora rizika za bolest bubrega, preporučuje se praćenje funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfati u serumu) posle dve do četiri nedelje primene, posle tri meseca primene a nakon toga na svakih tri do šest meseci.

Kod osoba sa rizikom od bolesti bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Videti takođe deo u nastavku *Istovremena primena sa drugim lekovima*.

### *Zbrinjavanje bubrega kod pacijenata sa HIV-1 infekcijom:*

Ako su kod bilo kog pacijenta koji prima kombinaciju emtricitabin i tenofovir-dizoproksil, fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili se klirens kreatinina smanji na < 50 mL/min, u roku od nedelju dana treba ponovno proceniti funkciju bubrega, i izmeriti koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Takođe treba razmotriti mogućnost prekida terapije kombinacijom emtricitabin i tenofovir-dizoproksil kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina smanjen na

< 50 mL/min ili kod kojih su fosfati u serumu sniženi na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Prekid terapije kombinacijom emtricitabin i tenofoviridizoproksil takođe treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ukoliko nije utvrđen nijedan drugi uzrok.

Bezbednost bubrega pri primeni kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil ispitivana je u vrlo ograničenoj meri kod pacijenata inficiranih sa HIV-1 kod kojih je prisutno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min). Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 sa klirensom kreatinina između 30-49 mL/min (videti odeljak 4.2). Ograničeni podaci iz kliničkih studija ukazuju na to da produženi interval doziranja nije optimalan i da može da dovede do povećane toksičnosti i mogućeg neadekvatnog odgovora. Takođe, u jednoj maloj kliničkoj studiji, podgrupa pacijenata sa klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min koji su primali tenofoviridizoproksil-fumarat u kombinaciji sa emtricitabinom na svaka 24 sata imala je za 2-4 puta veću izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Stoga je potrebna oprezna procena odnosa koristi i rizika kad se kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil primenjuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 60 mL/min, a funkciju bubrega treba pažljivo pratiti. Osim toga, klinički odgovor na terapiju treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji primaju kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil u produženom intervalu doziranja. Primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza, jer se kombinovanom tabletom ne može postići odgovarajuće smanjenje doze (videti odeljak 4.2 i 5.2).

#### *Zbrinjavanje bubrega kod preekspozicione profilakse:*

Primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil nije ispitivana kod osoba koje nisu inficirane virusom HIV-1 sa klirensom kreatinina < 60 mL/min pa se stoga ne preporučuje primena ovog leka kod ove populacije. Ukoliko su kod bilo koje osobe koja prima kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil za preekspozicionu profilaksu fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili se klirens kreatinina smanji na < 60 mL/min, u roku od nedelju dana treba ponovno proceniti funkciju bubrega, i odrediti koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Treba razmotriti mogućnost prekida primene kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil kod osoba kod kojih je klirens kreatinina smanjen na < 60 mL/min ili su fosfati u serumu sniženi na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Prekid primene kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil takođe treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega i ukoliko nije utvrđen nijedan drugi uzrok.

#### *Uticaj na kosti:*

Abnormalnosti na kostima (koje retko doprinose frakturama) mogu biti udružene sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (videti odeljak 4.8). U slučaju sumnje na abnormalnosti kostiju, treba obaviti odgovarajuće konsultacije.

#### *Infekcija virusom HIV-1:*

U jednoj kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je trajala 144 nedelje i u kojoj je tenofoviridizoproksil-fumarat poređen sa stavudinom u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, u obe lečene grupe su zabeležena mala smanjenja mineralne gustine kostiju (engl. *Mineral bone density*, BMD) kuka i kičme. Smanjenja BMD kičme i promene koštanih biomarkera od početne vrednosti bili su značajno veći u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom u 144. nedelji. Smanjenja BMD kuka bila su do 96. nedelje značajno veća u toj grupi. Međutim, tokom 144 nedelje nije bilo povećanog rizika od preloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kostiju.

U drugim studijama (prospektivnim i studijama preseka), najizraženija smanjenja BMD bila su zabeležena kod pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom u okviru režima koji je sadržao pojačan inhibitor proteaze. Kod pacijenata sa osteoporozom i visokim rizikom od preloma potrebno je razmotriti alternativne režime lečenja.

#### *Kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil za preekspozicionu profilaksu:*

U kliničkim studijama kod osoba koje nisu inficirane virusom HIV-1 bila su zabeležena mala smanjenja BMD. U jednoj studiji sprovedenoj kod 498 muškaraca, srednja vrednost promene BMD od početne vrednosti do vrednosti u 24. nedelji kretala se u rasponu od - 0,4% do - 1,0% u kuku, kičmi, vratu i

trohanteru butne kosti kod muškaraca koji su svakodnevno primali profilaksu kombinacijom emtricitabin i tenofoviridizoproksil (n = 247) u odnosu na one koji su primali placebo (n = 251).

### Telesna masa i metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase i koncentracije lipida i glukoze u krvi. Te promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Što se tiče lipida, u nekim slučajevima postoji dokaz o uticaju terapije, dok za povećanje telesne mase nema pouzdanog dokaza povezanog sa ovom ili bilo kojom drugom specifičnom terapijom. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u ustanovljenim smernicama za lečenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je lečiti na klinički odgovarajući način.

### Disfunkcija mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stepenu uticati na funkciju mitohondrija, a taj uticaj je najizraženiji pri primeni stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izveštaji o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne odojčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ovi izveštaji su se pretežno odnosili na terapiju režimima koji su sadržali zidovudin. Glavne zabeležene neželjene reakcije su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti događaji su često bili prolazni. Retko su beleženi neurološki poremećaji koji su se kasno javljali (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato da li su takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, posebno neurološke nalaze. Ti nalazi ne utiču na trenutno važeće nacionalne preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica u cilju sprečavanja vertikalnog prenosa HIV-a.

### Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja CART može doći do inflamatorne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može izazvati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije su tipično beležene tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci po uvođenju CART. Relevantni primeri su citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija izazvana sa *Pneumocystis jirovecii*. Sve inflamatorne simptome treba proceniti i kada je to potrebno, uvesti terapiju. Autoimunski poremećaji (poput Gravesove bolesti) takođe su zabeleženi u okruženju imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do pojave poremećaja više varira i ti događaji mogu se javiti mnogo meseci nakon početka terapije.

### Oportunističke infekcije

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji primaju kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om pa stoga treba da budu pod pažljivim kliničkim nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa bolestima udruženim sa HIV-om.

### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), zabeleženi su slučajevi osteonekroze posebno kod pacijenata sa uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART. Pacijente treba savetovati da se obrate lekaru ako osećaju bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

### Istovremena primena drugih lekova

Treba izbegavati primenu kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil istovremeno sa ili nakon nedavne primene nefrotoksičnih lekova (videti odeljak 4.5). Ako se istovremena primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil i nefrotoksičnih lekova ne može izbeći, potrebno je jednom nedeljno pratiti funkciju bubrega.

Zabeleženi su slučajevi akutne insuficijencije bubrega nakon početka primene visoke doze ili većeg broja nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 lečenih tenofovirdizoproksil-fumaratom koji imaju faktore rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil primenjuje istovremeno sa NSAIL, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

Kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji su primali tenofovirdizoproksil-fumarat u kombinaciji sa ritonavikom ili kobicistatom pojačanim inhibitorom proteaze zabeležen je veći rizik od oštećenja funkcije bubrega. Kod tih pacijenata je potrebno pažljivo praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 sa bubrežnim faktorima rizika potrebno je pažljivo proceniti istovremenu primenu tenofovirdizoproksil-fumarata sa pojačanim inhibitorom proteaze.

Kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovirdizoproksil (u obliku tenofovirdizoproksil-fumarata), tenofovir alafenamid ili sa drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (videti odeljak 4.5). Kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

#### *Primena sa ledipasvirom i sofosbuvikom*

Pokazalo se da istovremena primena tenofovirdizoproksil-fumarata sa ledipasvirom/sofosbuvikom povećava koncentracije tenofovira u plazmi, posebno kada se primenjuje zajedno sa HIV režimom koji sadrži tenofovirdizoproksil-fumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat).

Bezbednost tenofovirdizoproksil-fumarata kada se primenjuje istovremeno sa ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi udružene sa istovremenom primenom, posebno kod pacijenata sa povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Pacijente koji primaju ledipasvir/sofosbuvir istovremeno sa tenofovirdizoproksil-fumaratom i pojačanim inhibitorom HIV-proteaze potrebno je pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa tenofovirdizoproksil-fumaratom.

#### *Istovremena primena tenofovirdizoproksil-fumarata i didanozina:*

Ne preporučuje se njihova istovremena primena zato što ona dovodi do 40-60% povećanja sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom (videti odeljak 4.5). Retko su beleženi slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, koji su ponekad imali smrtni ishod. Istovremena primena tenofovirdizoproksil-fumarata i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je udružena sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, verovatno zbog intracelularne interakcije koja je povećavala fosforilisanu (tj. aktivnu) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primenjena istovremeno sa terapijom tenofovirdizoproksil-fumaratom, bila je udružena sa izveštajima o visokoj stopi virološkog neuspeha u okviru nekoliko ispitanih kombinacija.

#### Trostruka terapija nukleozidima

Postoje izveštaji o visokoj stopi virološkog neuspeha i pojavi rezistencije u početnom stadijumu kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 kada se tenofovirdizoproksil-fumarat kombinovao sa lamivudinom i abakavirom, kao i sa lamivudinom i didanozinom pri režimu primene jednom na dan. Između lamivudina i emtricitabina postoji velika strukturna sličnost, kao i sličnosti u farmakokinetici i farmakodinamici ta dva leka. Stoga se mogu uočiti isti problemi ako se kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil daje sa nekim trećim analogom nukleozida.

#### Starije osobe

Kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil nije ispitivana kod osoba starijih od 65 godina. Kod osoba starijih od 65 godina veća je verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno biti oprezan kada se kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil primenjuje kod starijih osoba.

#### Pomoćne supstance

Lek Gilestra Duo T sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

S obzirom na to da lek Gilestra Duo T sadrži emtricitabin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene kod ovih lekova pojedinačno mogu se javiti i pri primeni leka Gilestra Duo T. Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira u stanju ravnoteže nije se promenila kada su emtricitabin i tenofoviridizoproksil primenjivani zajedno, u odnosu na primenu svakog od ovih lekova posebno.

*In vitro* i kliničke studije farmakokinetičkih interakcija pokazale su da je potencijal za interakcije posredstvom CYP450, koje uključuju emtricitabin i tenofoviridizoproksil sa drugim lekovima, nizak.

#### Istovremena primena koja se ne preporučuje

Fiksna kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofovir alafenamid ili druge analoge citidina, kao što je lamivudin (videti odeljak 4.4). Kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

*Didanozin*: Ne preporučuje se istovremena primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil i didanozina (videti odeljak 4.4 i Tabelu 2).

*Lekovi koji se eliminišu putem bubrega*: s obzirom na to da se emtricitabin i tenofovir primarno eliminišu putem bubrega, istovremena primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil i lekova koji smanjuju funkciju bubrega ili su u kompeticiji za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primenjenih lekova.

Treba izbegavati primenu kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil istovremeno sa primenom ili neposredno nakon primene nefrotoksičnih lekova. Neki primeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (videti odeljak 4.4).

#### Druge interakcije

Interakcije između komponenata fiksne kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lekova navedene su u sledećoj Tabeli 2 (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“ bez promene kao „↔“, dva puta na dan kao „b.i.d.“ i jednom na dan kao „q.d.“). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

**Tabela 2: Interakcije između fiksne kombinacije emtricitabin i tenofovir ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lekova**

Lekovi prema terapijskim oblastima	Dejstva na koncentraciju leka Procenat prosečne promene PIK, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz 90% intervale pouzdanosti, ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primenu sa kombinacijom emtricitabin i tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
<b>ANTIINFEKTIVI</b>		
<b>Antiretrovirusni lekovi</b>		
<b>Inhibitori proteaze</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: PIK: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)  Tenofovir : PIK: ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može da potencira neželjene događaje udružene sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti



	$C_{max}$ : ↑ 34% $C_{min}$ : ↑ 29%	(videti odeljak 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovidizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: PIK: ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: PIK: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može da potencira neželjene događaje udružene sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Daranavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovidizoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: PIK: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: PIK: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može da potencira neželjene događaje udružene sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	
<b>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
Didanozin/Tenofovidizoproksil	Istovremena primena tenofovidizoproksil i didanozina dovodi do 40-60% povećanja sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom. Zabeleženi su retki slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istovremena primena tenofovidizoproksil i didanozina u dozi od 400 mg na dan udružena je sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, moguće zbog intracelularne interakcije koja povećava fosforilisanu (tj. aktivnu) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg primenjena zajedno sa terapijom tenofovidizoproksilom udružena je sa prijavljenim visokim stopama virološkog neuspeha u okviru nekoliko ispitivanih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.	Ne preporučuje se istovremena primena kombinacije emtricitabin i tenofovidizoproksil, i didanozina (videti odeljak 4.4).
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana	
Lamivudin/Tenofovidizoproksil	Lamivudin: PIK: ↓ 3% (od ↓ 8% do ↑ 15) $C_{max}$ : ↓ 24% (od ↓ 44 do ↓ 12) $C_{min}$ : NI	Lamivudin i kombinaciju emtricitabin i tenofovidizoproksil ne treba primenjivati istovremeno (videti odeljak 4.4)

	Tenofovir : PIK: ↓ 4% (od ↓ 15 do ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (od ↓ 96 do ↑ 108) C <sub>min</sub> : NI	
Efavirenz/Tenofovir dizoproksil	Efavirenz: PIK: ↓ 4% (od ↓ 7 do ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (od ↓ 9 do ↑ 2) C <sub>min</sub> : NI  Tenofovir : PIK: ↓ 1% (od ↓ 8 do ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (od ↓ 6 do ↑ 22) C <sub>min</sub> : NI	Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena
<b>ANTIINFEKTIVI</b>		
<b>Antivirusni lekovi za terapiju hepatitis B virusa (HBV)</b>		
Adefovir dipivoksil/Tenofovir dizoproksil	Adefovir dipivoksil: PIK: ↓ 11% (od ↓ 14 do ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 0) C <sub>min</sub> : NI  Tenofovir: PIK: ↓ 2% (od ↓ 5 do ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (od ↓ 7 do ↑ 6) C <sub>min</sub> : NI	Adefovir dipivoksil i kombinaciju emtricitabin i tenofovir ne treba primenjivati istovremeno (videti odeljak 4.4).
<b>Antivirusni lekovi za terapiju hepatitis C virusa (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: PIK: ↑ 96% (od ↑ 74 do ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (od ↑ 54 do ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (od ↑ 91 do ↑ 150)  Sofosbuvir: PIK: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : PIK: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (od ↑ 34 do ↑ 49)  Atazanavir: PIK: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (od ↑ 45 do ↑ 84)  Ritonavir: PIK: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (od ↑ 27 do ↑ 64)  Emtricitabin: PIK: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije koje su u vezi sa tenofovir dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Bezbednost tenofovir dizoproksila pri istovremenoj primeni sa ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.  Tu kombinaciju je potrebno koristiti uz oprez uz često praćenje bubrežne funkcije ako alternativna terapija nije dostupna (videti odeljak 4.4).

	<p>Tenofovir :</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 47% (od ↑ 37 do ↑ 58)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 47% (od ↑ 38 do ↑ 57)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:</p> <p>PIK: ↓ 27% (od ↓ 35 do ↓ 18)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 37% (od ↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 48% (od ↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir :</p> <p>PIK: ↑ 50% (od ↑ 42 do ↑ 59)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 64% (od ↑ 54 do ↑ 74)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 59% (od ↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primene tenofovidizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije koje su u vezi sa tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Bezbednost tenofovidizoproksila prilikom istovremene primene sa ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu kombinaciju treba oprezno koristiti uz često praćenje bubrežne funkcije ako alternativna terapija nije dostupna (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovidizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:</p> <p>PIK: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↓ 25)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↑ 25)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↓ 34% (od ↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>PIK: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Prilagođavanje doze se ne preporučuje. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi da potencira neželjene događaje udružene sa tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>

	<p>Efavirenz:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir :  PIK: ↑ 98% (od ↑ 77 do ↑ 123)  C<sub>max</sub>: ↑ 79% (od ↑ 56 do ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 163% (od ↑ 137 do ↑ 197)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Emtricitabin/Rilpivirin/  Tenofovirdizoproksil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir :  PIK: ↑ 40% (od ↑ 31 do ↑ 50)  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91% (od ↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>Prilagođavanje doze se ne preporuĉuje. Povećano izlaganje tenofoviru moŹe da potencira neŹeljene reakcije udruŹene sa tenofovirdizoproksilom, ukljuĉujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba paŹljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir  (400 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabin/  Tenofovirdizoproksil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19% (od ↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 23% (od ↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efavirenz:  PIK: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Prilagođavanje doze nije potrebno.</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  PIK: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir :  PIK: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 25% (od ↑ 8 do ↑ 45)  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	
Ribavirin/Tenofovidizoproksil	<p>Ribavirin:  PIK: ↑ 26% (od ↑ 20 do ↑ 32)  <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (od ↓ 11 do ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: NI</p>	Nije potrebno prilagodavati dozu ribavirina.
<b>Antivirusni lekovi u terapiji Herpes virusa</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	<p>Famciklovir:  PIK: ↓ 9% (od ↓ 16 do ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 7% (od ↓ 22 do ↑ 11)  <math>C_{min}</math>: NI</p> <p>Emtricitabin:  PIK: ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 11% (od ↓ 20 do ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: NI</p>	Nije potrebno prilagodavati dozu famciklovira.
<b>Antimikobakterijski lekovi</b>		
Rifampicin/Tenofovidizoproksil	<p>Tenofovir :  PIK: ↓ 12% (od ↓ 16 do ↓ 8)  <math>C_{max}</math>: ↓ 16% (od ↓ 22 do ↓ 10)  <math>C_{min}</math>: ↓ 15% (od ↓ 12 do ↓ 9)</p>	Nije potrebno prilagodavati dozu.
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Norgestimat/Etinilestradiol/ Tenofovidizoproksil	<p>Norgestimat:  PIK: ↓ 4% (od ↓ 32 do ↑ 34)  <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (od ↓ 27 do ↑ 24)  <math>C_{min}</math>: NI</p> <p>Etinilestradiol:  PIK: ↓ 4% (od ↓ 9 do ↑ 0)  <math>C_{max}</math>: ↓ 6% (od ↓ 13 do ↑ 0)  <math>C_{min}</math>: ↓ 2% (od ↓ 9 do ↑ 6)</p>	Nije potrebno prilagodavanje doze norgestimata/ etinilestradiola.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Takrolimus/ Tenofovidizoproksil/ Emtricitabin	<p>Takrolimus:  PIK: ↑ 4% (od ↓ 3 do ↑ 11)  <math>C_{max}</math>: ↑ 3% (od ↓ 3 do ↑ 9)  <math>C_{min}</math>: NI</p> <p>Emtricitabin:  PIK: ↓ 5% (od ↓ 9 do ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 11% (od ↓ 17 do ↓ 5)  <math>C_{min}</math>: NI</p>	Nije potrebno prilagodavanje doze takrolimusa.

	Tenofovir : PIK: ↑ 6% (od ↓ 1 do ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (od ↑ 1 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : NI	
<b>NARKOTIČKI ANALGETICI</b>		
Metadon/Tenofovirdizoproksil	Metadon: PIK: ↑ 5% (od ↓ 2 do ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (od ↓ 3 do ↑ 14) C <sub>min</sub> : NI	Nije potrebno prilagođavanje doze metadona.

NI = nije izračunato.

<sup>1</sup> Podaci do kojih se došlo pri istovremenoj primeni sa ledipasvirom/sofosbuvvirom. Primena sa vremenskim razmakom (sa 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.

<sup>2</sup> Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost udruženu sa emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. Studije emtricitabina i tenofovirdizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Stoga se za vreme trudnoće može razmotriti primena kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil ako je potrebno.

##### Dojenje

Utvrđeno je da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o uticajima emtricitabina i tenofovira kod novorođenčadi/odojčadi, stoga kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil ne treba koristiti tokom dojenja.

Kao opšte pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ni pod kojim okolnostima ne doje svoju decu, kako bi se izbeglo prenošenje virusa HIV-a na odojče.

##### Plodnost

Nema podataka o uticaju kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil na plodnost kod čoveka. Studije na životinjama ne ukazuju na štetno dejstvo emtricitabina ili tenofovirdizoproksila na plodnost.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene bilo kakve studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijenta treba obavestiti da je zabeležena vrtoglavica tokom lečenja i emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

*Infekcija virusom HIV-1:* U jednoj otvorenoj, randomizovanoj kliničkoj studiji kod odraslih osoba (GS-01-934), najčešće beležene neželjene reakcije za koje se smatra da mogu da budu ili da su verovatno u vezi sa emtricitabinom i/ili tenofovirdizoproksilom, bile su mučnina (12%) i proliv (7%) (videti odeljak 5.1). Bezbednosni profil emtricitabina i tenofovirdizoproksila u ovoj studiji je odgovarao prethodnom iskustvu kada je svaki od tih lekova primenjivan sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

*Preekspoziciona profilaksa:* U dve randomizovane, placebom kontrolisane studije (iPrEx, Partners PrEP) u kojima je 2830 odraslih osoba koje nisu bile inficirane virusom HIV-1 primalo kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil jednom na dan za preekspozicionu profilaksu nisu bile utvrđene nove neželjene reakcije na kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil. Pacijenti su bili praćeni tokom medijane od 71 nedelje odnosno 87 nedelja. Najčešća neželjena reakcija prijavljena u grupi koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil u studiji iPrEx bila je glavobolja (1%).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje se na osnovu kliničke studije i postmarketinškog iskustva kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 smatra da bar mogu da budu povezane sa komponentama kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil, navedene su u nastavku, u Tabeli 3 po sistemima organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) ili retko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ).

**Tabela 3: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija povezanih sa pojedinačnim komponentama kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil, na osnovu kliničkih studija i postmarketinškog iskustva**

Učestalost	Emtricitabin	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</i>		
Često:	neutropenija	
Povremeno:	anemija <sup>2</sup>	
<i>Poremećaji imunskog sistema:</i>		
Često:	alergijske reakcije	
<i>Poremećaj metabolizma i ishrane:</i>		
Veoma često:		hipofosfatemija <sup>1</sup>
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Povremeno:		hipokalemija <sup>1</sup>
Retko:		laktatna acidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>		
Često:	nesanica, abnormalni snovi	
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>		
Veoma često:	glavobolja	vertoglavica
Često:	vertoglavica	glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>		
Veoma često:	proliv, mučnina	proliv, povraćanje, mučnina
Često:	povišena vrednost amilaze uključujući povišenu vrednost pankreasne amilaze, povišena vrednost serumske lipaze, povraćanje, bolovi u stomaku, dispepsija	abdominalni bolovi, distenzija abdomena, flatulencija
Povremeno:		pankreatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji:</i>		
Često:	povišena vrednost aspartat aminotransferaze (AST) u serumu i/ili povišena vrednost alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	povišene vrednosti transaminaze
Retko:		steatoza jetre, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>		
Veoma često:		Osip

Često:	vezikulobulozni osip, pustularni osip, makulopapularni osip, osip, svrab, urtikarija, promena boje kože (pojačana pigmentacija) <sup>2</sup>	
Povremeno:	angioedem <sup>3</sup>	
Retko:		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i>		
Veoma često:	povišena vrednost kreatin kinaze	
Povremeno:		rabdomioliza <sup>1</sup> , mišićna slabost <sup>1</sup>
Retko:		osteomalacija (koja se manifestuje bolovima u kostima i retko doprinosi prelomima) <sup>1,3</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<i>Bubrežni i urinarni poremećaji:</i>		
Povremeno:		povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fankonijev sindrom
Retko:		insuficijencija bubrega (akutna i hronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijalni nefritis) <sup>3</sup> , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:</i>		
Veoma često:		astenija
Često:	bol, astenija	

<sup>1</sup>Ova neželjena reakcija može da se javi kao posledica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je ona uzročno povezana sa tenofoviridizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

<sup>2</sup>Anemija je bila česta, a promena boje kože (povećana pigmentacija) veoma česta kada se emtricitabin primenjivao kod pedijatrijskih pacijenata.

<sup>3</sup>Ova neželjena reakcija prepoznata je tokom postmarketinškog praćenja leka, ali nije zabeležena u randomizovanim kontrolisanim kliničkim studijama emtricitabina kod odraslih ili u kliničkim studijama emtricitabina kod pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om ili u randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima tenofoviridizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji tenofoviridizoproksilom. Kategorija učestalosti procenjena je pomoću statističkog izračunavanja zasnovanog na ukupnom broju pacijenata izloženih emtricitabinu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim studijama (n = 1563) ili tenofoviridizoproksilu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim studijama i programu proširenog pristupa lečenju (n = 7319).

### Opis odabranih neželjenih reakcija

*Oštećenje funkcije bubrega:* Obzirom da kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil može da izazove oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 i 4.8). Proksimalna bubrežna tubulopatija generalno se povlačila ili poboljšavala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, kod nekih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 se smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno korigovalo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Pacijenti sa rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti sa početnim bubrežnim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lekove) izloženi su većem riziku od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.4).

*Interakcija sa didanozinom:* Ne preporučuje se istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina, s obzirom na to da ona dovodi do 40-60% povećanja sistemske izloženosti didanozinu što može da poveća rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom (videti odeljak 4.5). U retkim slučajevima zabeleženi su pankreatitis i laktatna acidoza, ponekad sa smrtnim ishodom.

*Metabolički parametri:* Tokom antivirusne terapije može doći do povećanja telesne mase i koncentracije lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

*Sindrom imunske reaktivacije:* Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme početka CART-a može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimunski poremećaji (poput Gravesove bolesti) takođe su beleženi; međutim, prijavljeno vreme do pojave poremećaja više varira i ti događaji mogu da se jave više meseci nakon početka lečenja (videti odeljak 4.4).



*Osteonekroza:* Zabeleženi su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (videti odeljak 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.2).

#### Druge posebne populacije

*Osobe sa oštećenjem funkcije bubrega:* Tenofoviridizoproksil može da izazove bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pažljivo praćenje funkcije bubrega kod svih odraslih osoba sa oštećenom funkcijom bubrega koji primaju kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

*Pacijenti istovremeno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om:* U studiji GS-01-934, profil neželjenih reakcija emtricitabina i tenofoviridizoproksila kod ograničenog broja pacijenata inficiranih HIV-om koji su istovremeno bili inficirani HBV-om (n = 13) ili HCV-om (n = 26) bio je sličan profilu koji je zabeležen kod pacijenata inficiranih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. Međutim kao što se kod te populacije pacijenata moglo očekivati, porast vrednosti AST i ALT bio je češći nego kod opšte populacije inficirane HIV-om.

*Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida terapije:* Kod pacijenata inficiranih HBV-om, nakon prekida lečenja hepatitisa se mogao klinički i laboratorijski dokazati (videti odeljak 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Ukoliko dođe do predoziranja, pacijent se mora pratiti zbog znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8) i ukoliko je potrebno, treba primeniti standardnu suportivnu terapiju.

Hemodijalizom se može eliminisati do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato da li se emtricitabin ili tenofovir mogu eliminisati peritonealnom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; Antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije.

**ATC šifra:** J05AR03

## Mehanizam delovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil se *in vivo* konvertuje u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za virus humane imunodefijencije (HIV-1 i HIV-2) i hepatitis B virus.

Ćelijski enzimi fosforilišu emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. *In vitro* studije su pokazale da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilisati kada se zajedno kombinuju u ćelijama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što dovodi do prekida lanca DNK.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat su slabi inhibitori DNK polimeraza sisara, a toksičnost za mitohondrije nije dokazana *in vitro* i *in vivo*.

## Antivirusno dejstvo *in vitro*

Sinergističko antivirusno delovanje zabeleženo je pri kombinaciji emtricitabina i tenofovira *in vitro*. Aditivna do sinergistička dejstva zabeležena su u studijama kombinacije sa inhibitorima proteaze i sa nukleozidnim i ne-nukleozidnim analogima inhibitorima reverzne transkriptaze HIV-a.

## Rezistencija

*In vitro*: Rezistencija je bila zabeležena *in vitro* i kod nekih pacijenata inficiranih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I kod emtricitabina ili mutacije K65R kod tenofovira. Virusi rezistentni na emtricitabin sa mutacijom M184V/I bili su unakrsno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R se može takođe selektovati sa abakavirom ili didanozinom, a ona dovodi do smanjenja osetljivosti na ove lekove plus lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovirdizoproksil treba izbegavati kod pacijenata sa HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što dovodi do blagog smanjenja osetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir. HIV-1 koji je ekspimirao tri ili više mutacija povezanih sa analogom timidina (engl. thymidine-analogue associated mutations, TAMs), koje su uključivale bilo M41L ili L210W mutaciju reverzne transkriptaze, pokazao je smanjenu osetljivost na tenofovirdizoproksil.

*In vivo - lečenje HIV-1*: U jednoj otvorenoj, randomizovanoj kliničkoj studiji (GS-01-934) kod pacijenata koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, sprovedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima HIV-1 od svih pacijenata sa potvrđenim HIV RNK > 400 kopija/mL u 48., 96. ili 144. nedelji ili u vreme prevremenog prekida uzimanja ispitivanog leka. Počevši od 144. nedelje:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih kod pacijenata iz grupe koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz, kao i u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih kod pacijenata iz grupe koja je primala lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-vrednost < 0,05, Fisher-ov egzaktni test koji upoređuje grupu emtricitabin+tenofovirdizoproksil sa grupom lamivudin/ zidovudin među svim pacijentima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa od 13/19 (68%) pacijenata iz grupe koja je dobijala emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz kao i kod virusa od 21/29 (72%) pacijenata u uporednoj grupi.

*In vivo - preekspoziciona profilaksa*: Uzorci plazme ispitanika koji nisu bili inficirani virusom HIV-1 iz 2 kliničke studije, iPrEx i Partners PrEP, bili su analizirani na 4 varijante virusa HIV-1 sa ekspresijom supstitucije aminokiselina (tj. K65R, K70E, M184V i M184I) koje potencijalno nose rezistenciju na tenofovir ili emtricitabin. U kliničkoj studiji iPrEx nisu bile otkrivene varijante virusa HIV-1 sa ekspresijom

K65R, K70E, M184V ili M184I u vreme serokonverzije kod ispitanika koji su se zarazili virusom HIV-1 nakon uključivanja u studiju. Kod 3 od 10 ispitanika koji su pri uključanju u studiju imali akutnu HIV-infekciju, mutacije M184I i M184V bile su otkrivene u virusu HIV-a kod 2 od 2 ispitanika u grupi koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil i 1 od 8 ispitanika u grupi koja je primala placebo.

U kliničkoj studiji Partners PrEP nisu bile otkrivene varijante virusa HIV-1 sa ekspresijom K65R, K70E, M184V ili M184I u vreme serokonverzije kod ispitanika koji su se zarazili virusom HIV-1 tokom studije. Kod 2 od 14 ispitanika koji su imali akutnu HIV-infekciju pri uključanju u studiju, mutacija K65R bila je otkrivena u HIV-u kod 1 od 5 ispitanika u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (u obliku tenofoviridizoproksil-fumarata), a mutacija M184V (udružena sa rezistencijom na emtricitabin) bila je otkrivena u HIV-u kod 1 od 3 ispitanika u grupi koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil.

### Klinički podaci

*Lečenje infekcije virusom HIV-1:* U jednoj otvorenoj randomizovanoj kliničkoj studiji (GS-01-934), odrasli pacijenti sa HIV-1 infekcijom koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz (n = 255) po režimu doziranja jednom na dan, ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina primenjivanu dva puta na dan odnosno efavirenz jednom na dan (n = 254). Pacijenti iz grupe koja je dobijala emtricitabin i tenofoviridizoproksil dobijali su kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil i efavirenz od 96. do 144. nedelje. Na početku su randomizovane grupe imale sličnu medijanu plazmatske HIV-1 RNK (5,02 i 5,00 log<sub>10</sub> kopija/mL) i broj CD4 ćelija (233 i 241 ćelija/mm<sup>3</sup>). Primarni parametar praćenja efikasnosti u ovoj studiji bio je postizanje i održavanje potvrđene HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/mL tokom 48 nedelja. Sekundarne analize efikasnosti tokom 144 nedelje su uključivale udeo pacijenata sa HIV-1 RNK koncentracijama < 400 ili < 50 kopija/mL kao i promenu broja CD4 ćelija u odnosu na početne vrednosti.

Podaci primarnog parametra praćenja efikasnosti nakon 48 nedelja pokazali su da je kombinacija emtricitabina, tenofoviridizoproksila i efavirenza imala veću antivirusnu efikasnost u poređenju sa fiksnom kombinacijom lamivudina i zidovudina sa efavirenzom, kako je pokazano u Tabeli 4. Podaci sekundarnog parametra praćenja efikasnosti nakon 144 nedelje takođe su prikazani u Tabeli 4.

**Tabela 4: Podaci o efikasnosti u 48. i 144. nedelji studije GS-01-934 u kojoj su emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz davani pacijentima sa HIV-1 infekcijom, koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom**

	GS-01-934 Lečenje u trajanju od 48 nedelja		GS-01-934 Lečenje u trajanju od 144 nedelje	
	Emtricitabin+ tenofovir dizoproksil + efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridizoproksil + efavirenz *	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1 RNK < 400 kopija/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-vrednost	0,002**		0,004**	
% razlike (95%CI)	11% (4% do 19%)		13% (4% do 22%)	
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-vrednost	0,021**		0,082**	
% razlike (95%CI)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Srednja promena broja CD4 ćelija od početne vrednosti (ćelije/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-vrednost	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Razlika (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

\* Pacijenti koji su primali emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz, dobijali su kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil plus efavirenz od 96. do 144. nedelje.

\*\* p-vrednost je zasnovana na *Cochran-Mantel-Haenszel*-ovom testu stratifikovanom prema početnom broju CD4 ćelija

TLOVR = vreme do gubitka virološkog odgovora

a: *Van Elteren*-ov test

U jednoj randomizovanoj kliničkoj studiji (M02-418) 190 odraslih osoba, koje ranije nisu primale antiretrovirusnu terapiju, bilo je lečeno emtricitabinom koji je primenjivan jednom na dan i tenofoviridizoproksilom u kombinaciji sa lopinavirom/ritonavirovom koji su primenjivani jednom ili dva puta na dan. U 48. nedelji 70% odnosno 64% pacijenata je pokazalo HIV-1 RNK < 50 kopija/mL pri režimu doziranja lopinavira/ritonavira jednom odnosno dva puta na dan. Srednje promene broja CD4 ćelija od početne vrednosti bile su +185 ćelija/mm<sup>3</sup> odnosno +196 ćelija/mm<sup>3</sup>.

Ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata koji su bili istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om, navodi na zaključak da lečenje emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontrolisanja infekcije HIV-om, dovodi do smanjenja HBV DNK (smanjenje od 3 log<sub>10</sub> odnosno smanjenje od 4 do 5 log<sub>10</sub>) (videti odeljak 4.4).

*Preekspoziciona profilaksa:* U studiji iPrEx (C0-US-104-0288) ispitivana je primena kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil ili placebo kod 2499 muškaraca (ili transrodnih žena) koji nisu bili inficirani HIV-om koji su imali polne odnose sa muškarcima i za koje se smatralo da imaju visok rizik od infekcije HIV-om. Ispitanici su bili praćeni tokom 4237 osoba-godina. Početne karakteristike su prikazane u Tabeli 5.

**Tabela 5: Ispitivana populacija iz studije CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo (n = 1248)</b>	<b>Kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil (n = 1251)</b>
<b>Starost (godine), srednja vrednost (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rasa, N (%)</b>		
Crnci/Afroamerikanci	97 (8)	117 (9)
Belci	208 (17)	223 (18)
Mešani/drugi	878 (70)	849 (68)
Azijati	65 (5)	62 (5)
<b>Hispano/Latino etnička pripadnost, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Polni faktori rizika na skriningu</b>		
Broj partnera u prethodnih 12 nedelja, srednja vrednost (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI u prethodnih 12 nedelja, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI sa HIV+ (ili nepoznatim statusom) partnerom u prethodnih 6 meseci, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Bavili se transakcijskim seksom u prethodnih 6 meseci, N (%)	510 (41)	517 (41)
Poznati HIV+ partner u prethodnih 6 meseci, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreaktivnost na sifilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infekcija virusom herpes simplex tipa 2 u serumu, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitivna leukocitna esteraza u mokraći, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI (engl. *unprotected receptive anal intercourse*) = nezaštićeni receptivni analni polni odnos.

Incidenca serokonverzije HIV-a sveukupno i u podgrupi koja je prijavila nezaštićeni receptivni analni polni odnos prikazani su u Tabeli 6. Efikasnost je bila u snažnoj korelaciji sa pridržavanjem terapije, što je procenjavano određivanjem koncentracije leka u plazmi ili intracelularno u okviru jedne *case-control* studije (Tabela 7).

**Tabela 6: Efikasnost u studiji CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo</b>	<b>Kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil</b>	<b>P –vrednost<sup>a,b</sup></b>

<b>Analiza modifikovane populacije predviđene za lečenje (mITT)</b>			
Serokonverzije / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Smanjenje relativnog rizika (95% CI) <sup>b</sup>	42% (18%; 60%)		
<b>URAI unutar 12 nedelja pre skrininga, mITT analiza</b>			
Serokonverzije / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Smanjenje relativnog rizika (95% CI) <sup>b</sup>	52% (28%; 68%)		

<sup>a</sup> P-vrednosti prema *log-rank* testu. P-vrednosti za URAI odnose se na nultu hipotezu da se efikasnost razlikuje između podgrupa (URAI, bez URAI).

<sup>b</sup> Smanjenje relativnog rizika izračunato za mITT na osnovu incidentne serokonverzije, tj. one koja je nastupila u periodu nakon početka studije do prve kontrole nakon početka lečenja (približno 1 mesec nakon poslednjeg izdavanja ispitivanog leka).

**Tabela 7: Efikasnost i pridržavanje terapije u studiji CO-US-104-0288 (iPrEx, uskladeni *case-control* analiza)**

Kohorta	Lek detektovan	Lek nije detektovan	Smanjenje relativnog rizika (2-strani 95% CI) <sup>a</sup>
HIV-pozitivni ispitanici	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
HIV-negativni podudarni kontrolni ispitanici	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Smanjenje relativnog rizika izračunato po incidentnoj serokonverziji (nakon početka studije) iz dvostruko slepog perioda terapije i tokom 8-nedeljnog perioda praćenja. Merljive koncentracije TDF-DP-a u plazmi ili intracelularno bile su procenjivane samo u uzorcima ispitanika randomizovanih u grupu koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil.

Klinička studija Partners PrEP (CO-US-104-0380) je procenjivala kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil, tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg ili placebo kod 4758 ispitanika koji nisu bili inficirani HIV-om iz Kenije ili Ugande koji su bili u heteroseksualnom odnosu sa partnerom drugačijeg serološkog statusa. Ispitanici su bili praćeni tokom 7830 osoba-godina. Početne karakteristike su prikazane u Tabeli 8.

**Tabela 8: Ispitivana populacija u studiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo (n = 1584)	Tenofoviridizoproksil 245 mg (u obliku fumarata) (n = 1584)	Kombinacija emtricitabin i tenofoviridizoproksil (n = 1579)
<b>Starost (godine), medijana (Q1, Q3)</b>	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
<b>Pol, N (%)</b>			
Muški	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Ključne karakteristike para, N (%) ili medijana (Q1, Q3)</b>			
U braku sa partnerom u studiji	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Godine zajedničkog života sa partnerom u studiji	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Godine svesnosti o različitom serološkom statusu	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Incidenca serokonverzije HIV-a prikazana je u Tabeli 9. Stopa serokonverzije HIV-1 kod muškaraca iznosila je 0,24/100 osoba-godina izloženosti kombinaciji emtricitabin i tenofoviridizoproksil, a stopa serokonverzije HIV-a kod žena iznosila je 0,95/100 osoba-godina izloženosti kombinaciji emtricitabin i tenofoviridizoproksil. Efikasnost je bila u snažnoj korelaciji sa pridržavanjem terapije, kako je procenjeno određivanjem koncentracije leka u plazmi ili intracelularno, i bila je viša među ispitanicima u podstudiji koji su aktivno savetovani o pridržavanju terapije, kako je prikazano u Tabeli 10.

**Tabela 9: Efikasnost u studiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo	Tenofovirdizoproksil 245 mg (u obliku fumarata)	Kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil
Serokonverzije / N <sup>a</sup>	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidenca na 100 osoba-godina (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

<sup>a</sup> Smanjenje relativnog rizika izračunato za mITT kohortu na osnovu incidentne serokonverzije (nakon početka studije). Aktivne ispitivane grupe bile su poređene sa grupom koja je primala placebo.

**Tabela 10: Efikasnost i pridržavanje terapije u studiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Kvantifikacija ispitivanog leka	Broj uzoraka sa detektovanim tenofovirovom/ ukupan broj uzoraka (%)		Procena rizika za zaštitu od virusa HIV-1: detektovan u odnosu na nedetektovan tenofovir	
	Slučaj	Kohorta	Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	p-vrednost
Grupa koja je primala FTC/TDF <sup>a</sup>	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Grupa koja je primala TDF <sup>a</sup>	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
	<b>Ispitanici u podstudiji pridržavanja terapije<sup>b</sup></b>			
Podstudija pridržavanja terapije	Placebo	Tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg (u obliku fumarata) + kombinacija emtricitabin i tenofovirdizoproksil	Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	p-vrednost
Serokonverzije / N <sup>b</sup>	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

<sup>a</sup> 'Slučaj' = osoba sa serokonverzijom HIV-a; 'Kohorta' = 100 nasumično odabranih ispitanika iz grupe koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg (u obliku fumarata) i grupe koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil. Merljive koncentracije tenofovira u plazmi bile su ispitivane samo u uzorcima 'slučajeva' i 'kohorte' uzetih od ispitanika randomizovanih ili u grupu koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg (u obliku fumarata) ili u grupu koja je primala kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil.

<sup>b</sup> Kod ispitanika u podstudiji aktivno je praćeno pridržavanje terapije, npr. putem nenajavljenih kućnih poseta i brojanja tableta, i savetovanja radi poboljšanja saradnje u uzimanju ispitivanog leka.

### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil kod dece mlađe od 18 godina u nisu ustanovljene. Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata studija referentnog leka koji sadrži kombinaciju emtricitabin i tenofovirdizoproksil kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje infekcije virusom HIV-1 i preekspozicione profilakse (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Bioekvivalentnost jedne film tablete kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil sa jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom film tabletom tenofovirdizoproksila od 245 mg, utvrđena je nakon primene jednostruke doze kod zdravih ispitanika na prazan stomak. Nakon oralne primene kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil kod zdravih ispitanika, emtricitabin i tenofovirdizoproksil se vrlo brzo resorbuju, a tenofovirdizoproksil se pretvara u tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina i tenofovira su zabeležene u serumu u roku od 0,5 do 3,0 h od doziranja na prazan stomak. Primena kombinacije emtricitabin i tenofovirdizoproksil sa hranom dovela je do odlaganja od približno tri četvrtine sata u postizanju maksimalnih koncentracija tenofovira i povećanja vrednosti PIK i C<sub>max</sub> za tenofovir od približno 35% odnosno 15%, kada je lek uziman sa obrokom bogatim mastima ili sa laganim obrokom, u

poređenju sa uzimanjem na prazan stomak. Da bi se optimizovala resorpcija tenofovira, preporučuje se da je najbolje kombinaciju emtricitabin i tenofoviridizoproksil uzimati sa hranom.

### Distribucija

Nakon intravenske primene volumen distribucije emtricitabina i tenofovira bio je približno 1,4 L/kg odnosno 800 mL/kg. Nakon oralne primene emtricitabina ili tenofoviridizoproksila, emtricitabin i tenofovir se u velikoj meri distribuiraju u organizmu. *In vitro* vezivanje emtricitabina za proteine humane plazme bilo je < 4% i nije zavisilo od koncentracije u rasponu od 0,02 do 200 mikrograma/mL. *In vitro* vezivanje tenofovira za proteine plazme ili seruma bilo je manje od 0,7 odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 mikrograma/mL.

### Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dela molekula pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereoizomeri (oko 9% doze), i konjugaciju sa glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze). *In vitro* studije pokazale su da ni tenofoviridizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Ni emtricitabin ni tenofovir *in vitro* nisu inhibirali metabolizam lekova posredovan bilo kojom od glavnih izoformi humanog CYP450 uključenih u biotransformaciju lekova. Takođe, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji je odgovoran za glukuronidaciju.

### Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu je ukupna doza zastupljena u urinu (oko 86%) i fecesu (oko 14%). Trinaest procenata doze emtricitabina nađeno je u urinu u vidu tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u proseku je iznosio 307 mL/min. Nakon oralne primene, poluvreme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu nakon intravenske primene. Prividni klirens tenofovira je u proseku iznosio oko 307 mL/min. Procenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 mL/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan deo eliminacije tenofovira. Nakon oralne primene, poluvreme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati.

### Starije osobe

Farmakokinetičke studije emtricitabina ili tenofovira nisu sprovedene kod starijih osoba (starijih od 65 godina).

### Pol

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira su slične kod pacijenata muškog i ženskog pola.

### Etnička pripadnost

Nisu ustanovljene klinički važne razlike u farmakokinetici emtricitabina vezane za etničku pripadnost. Farmakokinetika tenofovira nije posebno ispitivana u grupama različite etničke pripadnosti.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene sa kombinacijom emtricitabin i tenofoviridizoproksil kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina). Farmakokinetika tenofovira u stanju ravnoteže procenjivana je kod 8 adolescentnih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 (starih 12 do < 18 godina) telesne mase  $\geq$  35 kg i kod 23 dece inficirane virusom HIV-1 uzrasta 2 do < 12 godina. Izloženost tenofoviru postignuta kod ovih pedijatrijskih pacijenata koji su oralno dobijali dnevne doze od 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku fumarata) ili 6,5 mg/kg telesne mase tenofoviridizoproksila (u obliku fumarata) do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj kod odraslih koji su jednom dnevno primali doze od 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku fumarata). Farmakokinetičke studije sa tenofoviridizoproksilom (u obliku

fumarata) nisu sprovedene kod dece mlađe od 2 godine. Generalno, farmakokinetika emtricitabina kod odojčadi, dece i adolescenata (uzrasta 4 meseca do 18 godina) slična je onoj koja je zabeležena kod odraslih osoba.

### Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za emtricitabin i tenofovir nakon istovremene primene zasebnih preparata ili u vidu kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod ispitanika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različit stepen oštećenja funkcije bubrega. Stepem oštećenja funkcije bubrega definisan je prema početnom klirensu kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je CrCl > 80 mL/min; blago oštećenje kada je CrCl = 50-79 mL/min; umereno oštećenje kada je CrCl = 30-49 mL/min i teško oštećenje kada je CrCl = 10-29 mL/min).

Prosečna vrednost (% koeficienta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu se povećala sa 12 (25%) mikrograma•h/mL kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega, na 20 (6%) mikrograma•h/mL, 25 (23%) mikrograma•h/mL i 34 (6%) mikrograma•h/mL, kod ispitanika sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosečna vrednost (%CV) izloženosti tenofovirusu se povećala sa 2185 (12%) nanograma•h/mL kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom, na 3064 (30%) nanograma•h/mL, 6009 (42%) nanograma•h/mL i 15985 (45%) nanograma•h/mL kod ispitanika sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Očekuje se da će povećani interval između doza kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega dovesti do viših maksimalnih koncentracija u plazmi i nižih vrednosti  $C_{min}$  u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod ispitanika sa bubrežnom bolešću u terminalnoj fazi (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kojima je potrebna hemodijaliza, izloženost leku između dijaliza znatno se povećala tokom 72 sata na 53 (19%) mikrograma•h/mL emtricitabina, a tokom 48 sati na 42857 (29%) nanograma•h/mL tenofovira.

Sprovedena je jedna mala klinička studija da bi se procenila bezbednost, antivirusno dejstvo i farmakokinetika tenofoviridizoproksila u kombinaciji sa emtricitabinom kod pacijenata koji su inficirani HIV-om i imaju oštećenje funkcije bubrega. Podgrupa pacijenata sa početnim klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min, koji su primali dozu jednom na dan, imala je 2-4 puta povećanu izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega.

Nije ispitivana farmakokinetika emtricitabina i tenofovira kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem bubrega. Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se mogla preporučiti doza (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksil nije procenjena kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitivana kod ispitanika koji nisu inficirani hepatitis B virusom, a koji imaju različiti stepen hepatičke insuficijencije. Generalno je farmakokinetika emtricitabina kod osoba inficiranih hepatitis B virusom bila slična farmakokinetici kod zdravih ispitanika i kod HIV-om inficiranih pacijenata.

Jednokratna doza tenofoviridizoproksila od 245 mg primenjivana je kod ispitanika bez infekcije HIV-om, koji su imali različiti stepen oštećenja funkcije jetre definisan prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmenila kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da kod tih ispitanika prilagođavanje doze nije potrebno. Kod zdravih ispitanika prosečne vrednosti (%CV)  $C_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$  tenofovira bile su 223 (34,8%) nanograma/mL odnosno 2050 (50,8%) nanograma•h/mL, u poređenju sa 289 (46,0%) nanograma/mL i 2310 (43,5%) nanograma•h/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, i 305 (24,8%) nanograma/mL i 2740 (44,0%) nanograma•h/mL kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre.



### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

*Emtricitabin*: Pretklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

*Tenofovirdizoproksil*: Pretkliničke studije bezbednosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Studije toksičnosti ponovljenih doza sprovedene na pacovima, psima i majmunima pri nivoima izloženosti višim ili jednakim kliničkim nivoima izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostikovana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena BMD (kod pacova i pasa). Kod mladih odraslih pacova i pasa toksičnost za kosti javila se pri izloženosti dozi  $\geq 5$  puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se kod mladih inficiranih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja ( $\geq 40$  puta veća izloženost nego kod pacijenata). Nalazi dobijeni ispitivanjima na pacovima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne resorpcije fosfata, koje je bilo povezano sa aktivnom supstancom, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustine kostiju.

U studijama genotoksičnosti otkriveni su pozitivni rezultati u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdana rezultate u jednom od sojeva korišćenih u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (test neplanirane DNK sinteze; engl. *unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnim hepatocitima pacova. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Studije kancerogenosti oralne primene kod pacova i miševa samo su pokazale nisku incidencu duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori verovatno nisu relevantni za ljude.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazale bilo kakav uticaj na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljavanja i težinu mladunaca u studiji perinatalne i postnatalne toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

*Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksil*: U studijama genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog meseca ili manje sa kombinacijom ove dve aktivne supstance nije ustanovljena egzacerbacija toksikoloških dejstava u poređenju sa studijama sprovedenim sa svakom komponentom leka odvojeno.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Jezgro tablete:*

Manitol;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;  
Hipromeloza;  
Natrijum-stearilfumarat.

*Obloga (film) tablete:*

FD&C blue #2 / Indigo carmine aluminium lake (E132);  
Titan-dioksid (E171);  
Polivinil-alkohol, delimično hidrolizovan;  
Gvožđe-oksidi, žuti;  
Makrogol 3350;  
Talk.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Lek čuvati u dobro zatvorenoj boci.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

- Unutrašnje pakovanje je HDPE boca od 100 mL, bela, sa 38 mm polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i 3 g desikanta u posebnom kontejneru koji se nalazi u boci. U boci se nalazi 30 film tableta.

ili

- Unutrašnje pakovanje je HDPE boca od 100 mL, bela, sa 38 mm polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i 4 g molekularnog sita. U boci se nalazi 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01572-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

18.07.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul 2018.