

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tablete

INN: tenofovir

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofoviridizoproksila, što odgovara 300 mg tenofoviridizoproksil-maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 155 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tableta svetloplave boje, okrugla, bikonveksna, prečnika  $12,20 \pm 0,20$  mm sa utisnutom oznakom „TN245“ sa jedne strane i „M“ sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tableta, je indikovano u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima za lečenje odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1.

Za odrasle, korist leka Tenofovir disoproxil Mylan kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 zasniva se na rezultatima jednog kliničkog ispitivanja kod pacijenata koji ranije nisu bili lečeni (engl. *treatment naive patients*), uključujući pacijente sa visokom virusnim opterećenjem ( $> 100000$  kopija/mL) i rezultatima studija u kojima je tenofoviridizoproksil bio dodat stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom trostrukoj terapiji) kod pacijenata, prethodno lečenih antiretrovirusnim lekovima, čiji je rani virusološki odgovor bio neuspešan ( $< 10000$  kopija/mL, pri čemu je većina pacijenata imala  $< 5000$  kopija/mL).

Lek Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tableta je, takođe, indikovano za lečenje infekcije virusom HIV-1 kod adolescenata uzrasta od 12 do  $< 18$  godina, koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnosti koje onemogućavaju upotrebu lekova prve terapijske linije.

Izbor tenofoviridizoproksila za lečenje pacijenata sa infekcijom virusom HIV-1 koji su već bili lečeni antiretrovirusnom terapijom treba da bude zasnovan na testiranju rezistencije virusa individualno kod svakog pacijenta i/ili razmatranju ranije primenjivane antiretrovirusne terapije kod pacijenata.

##### *Infekcija hepatitis B virusom*

Lek Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tableta, je indikovana za lečenje hroničnog hepatitisa B kod odraslih pacijenata sa:

- kompenzovanom bolešću jetre sa dokazanom aktivnom replikacijom virusa, trajno povećanim vrednostima alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu i histološkim nalazom aktivne inflamacije i/ili fibroze (videti odeljak 5.1).
- dokazanim prisustvom virusa hepatitisa B rezistentnim na lamivudin (videti odeljke 4.8 i 5.1).
- dekompenzovanom bolešću jetre (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Lek Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tableta, je indikovana za lečenje hroničnog hepatitisa B kod adolescenata uzrasta od 12 do < 18 godina sa:

- kompenzovanom bolešću jetre i dokazima aktivne imunske bolesti, tj. aktivne virusne replikacije, trajno povišenim vrednostima ALT-a u serumu i histološkim nalazom umerene do teške inflamacije i/ili fibroze. U vezi sa odlukom da se započne lečenje pedijatrijskih pacijenata, videti odeljke 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

## 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju infekcije virusom HIV i/ili hroničnog hepatitisa B.

### Doziranje

#### *Odrasli:*

Preporučena doza leka Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg, film tableta za lečenje infekcije virusom HIV ili hroničnog hepatitisa B je 245 mg (jedna tableta) jedanput dnevno, uzeta oralno sa hranom.

Odluka o lečenju pedijatrijskih pacijenata (adolescenata) treba da se zasniva na pažljivom razmatranju individualnih potreba pacijenata i pozivanju na trenutne smernice za lečenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući vrednost osnovnih histoloških informacija. Prednosti dugotrajne virološke supresije uz nastavak terapije moraju se proceniti u odnosu na rizik od produženog lečenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B i neizvesnosti u pogledu dugotrajnog uticaja toksičnosti na kosti i bubrege (videti odeljak 4.4).

Vrednost ALT-a u serumu treba da bude stalno povećan najmanje 6 meseci pre lečenja pedijatrijskih pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre usled HBeAg pozitivnog hroničnog hepatitisa B; i najmanje 12 meseci kod pacijenata sa HBeAg negativnom bolešću.

#### *Trajanje terapije kod odraslih i adolescenata sa hroničnim hepatitisom B:*

Optimalno trajanje terapije nije poznato. Prekid terapije može se razmatrati u sledećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najmanje 12 meseci nakon potvrde HBe serokonverzije (gubitak HBeAg i HBV DNK sa detekcijom anti-HBe na dva uzastopna uzorka seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 meseci) ili dok se ne dogodi HBs serokonverzija ili do izostanka efikasnosti (videti odeljak 4.4). Mora se redovno pratiti serumsko ALT i vrednost HBV DNK nakon prekida terapije kako bi se detektovao bilo koji kasni virusološki relaps.
- Kod HBeAg negativnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najmanje do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza izostanka efikasnosti terapije. Prekid lečenja se takođe može razmotriti nakon što se postigne stabilna virusološka supresija (tj. nakon najmanje 3 godine) pod uslovom da se vrednosti ALT i HBV DNK u serumu redovno prate nakon prekida terapije da bi se otkrio kasni virusološki relaps. Kod terapije koja traje preko 2 godine, preporučuje se redovno praćenje kako bi se potvrdilo da nastavak izabrane terapije i dalje odgovara pacijentu.

Kod odraslih pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre ili cirozom, ne preporučuje se prekid lečenja.

Za terapiju infekcije virusom HIV-1 i hroničnog hepatitisa B kod odraslih pacijenata kod kojih primena čvrstog farmaceutskog oblika nije moguća, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija leka.

Lek Tenofovir disoproxil Mylan je dostupan jedino kao film tableta od 245 mg. Treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

#### *Pedijatrijska populacija*

HIV-1: Kod adolescenata uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od 35 kg i veće, preporučena doza tenofoviridizoproksila je 245 mg (jedna tableta) jednom dnevno, uzeta oralno, sa hranom (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Redukovane doze tenofoviridizoproksila se koriste za terapiju infekcije virusom HIV-1 kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina. Budući da je lek Tenofovir disoproxil Mylan dostupan samo kao film tableta od 245 mg, nije pogodan za upotrebu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina. Treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

Bezbednost i efikasnost tenofoviridizoproksila kod dece mlađe od 2 godine inficirane virusom HIV-1 nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

*Hronični hepatitis B:* Kod adolescenata uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase  $\geq 35$  kg, preporučena doza tenofoviridizoproksila je 245 mg (jedna tableta) jednom dnevno, uzeta oralno, sa hranom (videti odeljke 4.8 i 5.1). Optimalno trajanje lečenja trenutno nije poznato.

Bezbednost i efikasnost tenofoviridizoproksila kod dece uzrasta od 2 do <12 godina ili telesne mase manje od 35 kg, sa hroničnim hepatitisom B nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Za terapiju infekcije virusom HIV-1 i hroničnog hepatitisa B kod adolescenata uzrasta od 12 do < 18 godina kod kojih primena čvrstog farmaceutskog oblika nije moguća, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

#### *Propuštena doza*

Ako pacijent propusti dozu tenofoviridizoproksila unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, pacijent treba da uzme tenofoviridizoproksil sa hranom što je pre moguće i da nastavi sa svojim uobičajenim rasporedom doziranja. Ako pacijent propusti dozu tenofoviridizoproksila više od 12 sati i već je blizu vreme za njegovu sledeću dozu, pacijent ne sme uzeti propuštenu dozu već mora nastaviti sa uobičajenim rasporedom doziranja.

Ako pacijent povraća unutar 1 sata od uzimanja tenofoviridizoproksila, treba da uzme drugu tabletu. Ako pacijent povraća više od 1 sata nakon uzimanja tenofoviridizoproksila, ne treba da uzme drugu dozu leka.

#### *Posebne populacije*

##### *Stariji pacijenti*

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se dale preporuke za doziranje kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljak 4.4).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tenofovir se eliminiše renalnim putem i izloženost tenofovirusu je povećana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

#### Odrasli

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), a bezbednost dugotrajne primene nije ispitivana kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min). Iz tih razloga, kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, tenofoviridizoproksil treba primenjivati samo ukoliko se utvrdi da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. Za primenu redukovanih doza tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina <50 mL/min, uključujući i pacijente na hemodijalizi, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

#### *Blago oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min)*

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja idu u prilog doziranju tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg jednom dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min)*

Budući da primena nižih doza od 245 mg sa film tabletama nije moguća, mogu se primenjivati produženi intervali između doza primenom film tableta jačine 245 mg. Doza od 245 mg tenofoviridizoproksila se može uzimati na svakih 48 sati na osnovu modela farmakokinetičkih podataka za jednokratnu dozu kod HIV negativnih ispitanika kao i ispitanika koji nisu inficirani hepatitis B virusom (HBV) sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, uključujući i bubrežno oboljenje terminalnog stadijuma koje zahteva hemodijalizu, ali ona nije potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Zbog ovoga, kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti klinički odgovor na terapiju i funkciju bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i pacijenti na hemodijalizi*

Aдекватno podešavanje doze ne može biti primenjeno zbog nepostojanja tableta alternativnih jačina, zato upotreba u ovoj grupi pacijenata nije preporučljiva. Ako alternativna terapija nije dostupna, mogu se produžiti intervali između primene film tableta u dozi od 245 mg na sledeći način:

Teško oštećenje funkcije bubrega: 245 mg tenofoviridizoproksila se može primeniti svakih 72-96 sati (doziranje dva puta nedeljno).

Pacijenti na hemodijalizi: 245 mg tenofoviridizoproksila se može primeniti svakih 7 dana nakon završetka sesije hemodijalize\*.

Navedena prilagođavanja intervala primene tenofoviridizoproksil film tableta jačine 245 mg nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju na to da produženi interval između doza tenofoviridizoproksil film tableta jačine 245 mg, nije optimalan i da može dovesti do povišene toksičnosti i mogućeg neadekvatnog odgovora. Zbog ovoga treba pažljivo pratiti klinički odgovor na terapiju i funkciju bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

\* U načelu, doziranje jednom nedeljno pod pretpostavkom tri sesije hemodijalize nedeljno, svake trajanja od po 4 sata, ili nakon 12 sati hemodijalize kumulativno.

Ne mogu se dati preporuke za doziranje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 10 mL/min koji nisu na hemodijalizi.

#### Pedijatrijska populacija

Upotreba tenofoviridizoproksila nije preporučena kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nisu potrebna prilagođavanja doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Ukoliko se prekine terapija tenofoviridizoproksilom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B sa ili bez koinfekcije virusom HIV-a, ove pacijente treba pažljivo pratiti na pojavu simptoma egzacerbacije hepatitisa (videti odeljak 4.4).

#### Način primene

Tablete leka Tenofovir disoproxil Mylan treba uzeti jednom na dan, peroralno sa hranom.

U izuzetnim okolnostima kod pacijenata koji otežano gutaju, lek Tenofovir disoproxil Mylan, film tableta od 245 mg se može primeniti nakon usitnjavanja tablete i mešanja u najmanje 100 mL vode, soka od pomorandže ili soka od grožđa.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

##### Opšte

Testiranje na HIV antitela treba preporučiti svim pacijentima koji su inficirani hepatitis B virusom pre početka terapije tenofoviridizoproksilom (videti u daljem tekstu *Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B*).

##### *Hronični hepatitis B*

Pacijentima se mora objasniti da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprečava rizik od prenošenja HBV-a drugim osobama polnim kontaktom ili kontaminiranim krvlju. Mora se nastaviti sa upotrebom odgovarajućih mera predostrožnosti.

##### Istovremena primena sa drugim lekovima

- Tenofovir disoproksil Mylan ne treba primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofovirafenamid.
- Tenofovir disoproksil Mylan ne treba primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom.
- Istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

##### Trostruka terapija nukleozidima/nukleotidima

Postoje izveštaji o visokoj stopi virološkog neuspeha i o nastanku rezistencije u ranim stadijumima kod pacijenata sa HIV-om kada je tenofoviridizoproksil bio kombinovan sa lamivudinom i abakavirom, kao i sa lamivudinom i didanozinom u režimu doziranja jedanput dnevno.

##### Uticaj na bubrege i kosti kod odraslih pacijenata

##### *Uticaj na bubrege*

Tenofovir se primarno eliminiše preko bubrega. Prilikom upotrebe tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi prijavljene su bubrežna insuficijencija, oštećenje funkcije bubrega, povišene vrednosti kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom) (videti odeljak 4.8).

##### *Praćenje funkcije bubrega*

Preporučuje se da se klirens kreatinina izračunava kod svih pacijenata pre početka terapije tenofoviridizoproksilom, kao i da se bubrežna funkcija (klirens kreatinina i fosfati u serumu) takođe prate nakon dve do četiri nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja, a potom na svakih tri do šest meseci kod pacijenata kod kojih ne postoje faktori rizika od oštećenja bubrega. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, neophodno je češće praćenje bubrežne funkcije.

##### *Kontrolisanje funkcije bubrega*

Ukoliko su fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili ukoliko je klirens kreatinina smanjen na < 50 mL/min kod bilo kog odraslog pacijenta koji prima tenofoviridizoproksil, bubrežnu funkciju treba ponovo oceniti u roku od jedne nedelje, uključujući merenje koncentracija glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u urinu (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Takođe treba razmotriti prekid terapije tenofoviridizoproksilom kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 mL/min ili smanjenjem fosfata u serumu na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Prekid lečenja tenofoviridizoproksilom takođe treba razmotriti ukoliko dođe do progresivnog slabljenja bubrežne funkcije za koje nije utvrđen nikakav drugi razlog.

##### *Istovremena primena i rizik od toksičnosti za bubrege*

Upotrebu tenofoviridizoproksila treba izbegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnih lekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina,

vankomicina, cidofovira ili interleukina-2). Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu upotrebu tenofoviridizoproksila i nefrotoksičnih agenasa, bubrežnu funkciju treba pratiti nedeljno.

Slučajevi akutne insuficijencije bubrega nakon otpočinjanja terapije visokim dozama nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili terapije koja uključuje više različitih NSAIL, prijavljeni su kod pacijenata koji su lečeni tenofoviridizoproksilom i kod kojih su bili prisutni faktori rizika bubrežne disfunkcije. Ako se tenofoviridizoproksil primenjuje zajedno sa NSAIL, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju na adekvatan način.

Povišen nivo rizika od oštećenja funkcije bubrega je prijavljen kod pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil zajedno sa ritonavirovom ili inhibitorima proteaze pojačanim kobicistatom. Kod tih pacijenata je neophodno pažljivo praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata kod kojih su prisutni faktori rizika za oštećenje bubrega, istovremenu primenu tenofoviridizoproksila sa pojačanim inhibitorima proteaze treba pažljivo proceniti.

Tenofoviridizoproksil nije klinički procenjen kod pacijenata koji primaju lekove koji se izlučuju istim putem preko bubrega, uključujući transportne proteine kao što su humani transporter organskih anjona (hOAT) 1 i 3, ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksičan lek). Ovi bubrežni transportni proteini mogu biti odgovorni za tubularnu sekreciju i delom za eliminaciju tenofovira i cidofovira preko bubrega. Kao posledica ovoga, farmakokinetika ovih lekova koji se izlučuju istim putem preko bubrega, uključujući transportne protein hOAT 1 i 3 ili MRP 4 može biti izmenjena ukoliko se primenjuju istovremeno. Osim ukoliko je nedvosmisleno neophodno, istovremena upotreba ovih lekova koji se izlučuju putem istog bubrežnog puta se ne preporučuje, ali ukoliko je neizbežna, bubrežnu funkciju treba pratiti nedeljno (videti odeljak 4.5).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bezbednost pri primeni tenofoviridizoproksila je ispitivana u veoma ograničenom obimu kod odraslih pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 mL/min).

#### *Odrasli pacijenti sa klirensom kreatinina < 50 mL/min, uključujući pacijente na hemodijalizi:*

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zato tenofoviridizoproksil treba primenjivati samo ukoliko se smatra da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) i kod onih koji zahtevaju hemodijalizu upotreba tenofoviridizoproksila se ne preporučuje. Ukoliko alternativna terapija nije dostupna, mora se prilagoditi dozni interval i pažljivo pratiti funkcija bubrega (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### *Uticaj na kosti*

Poremećaji na kostima kao što je osteomalacija i koja se može manifestovati kao stalni bol ili bol koji se pogoršava i, koji retko može dovesti do fraktura na kostima, koji mogu biti povezani sa proksimalnom renalnom tubulopatijom izazvanom sa tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.8).

Tenofoviridizoproksil dovodi do redukcije mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). Kod pacijenata inficiranih virusom HIV, tokom kontrolisanog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 144 nedelja tokom kojeg su se poredili tenofoviridizoproksil i stavudin u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji, u obe terapijske grupe je zabeležen blagi pad mineralne gustine kostiju (BMD) kuka i kičme. Smanjenja BMD-a u kostima kičme i promene u biomarkerima kostiju u odnosu na početne vrednosti bili su značajno veći u terapijskoj grupi sa tenofoviridizoproksilom u 144-toj nedelji. Smanjenja BMD-a kostiju kuka bila su značajno veća u ovoj grupi sve do 96. nedelje. Ipak, nije bilo povišenog rizika od fraktura, niti dokaza o klinički relevantnim abnormalnostima kostiju tokom 144 nedelja u ovoj studiji.

U drugim studijama (prospektivne i unakrsne studije), najizrazitije smanjenje u BMD je zabeleženo kod pacijenata koji su bili na terapiji sa tenofoviridizoproksilom kao deo terapije pojačane sa inhibitorima proteaze.

Pored toga, s obzirom da abnormalnosti kostiju povezane sa tenofoviridizoproksilom i ograničenja podataka dugotrajnih studija na uticaj tenofoviridizoproksila na zdravlje kostiju i rizik od preloma, alternativne terapije bi se mogle razmotriti kod pacijenata sa osteoporozom koji imaju visoki rizik od fraktura.

Ukoliko se sumnja na abnormalnosti kostiju ili se otkrije abnormalnost kostiju, potrebna je odgovarajuća konzultacija.

#### Uticaj na bubrege i kosti kod pedijatrijske populacije

Dugotrajni uticaj na kosti i toksičnost po bubrege se ne mogu sa sigurnošću utvrditi. Uz to, reverzibilnost toksičnosti po bubrege se ne može sa sigurnošću potvrditi. Stoga, preporučuje se multidisciplinarni pristup, prilagođen konkretnom slučaju, za određivanje odnosa koristi i rizika pri lečenju, određivanje odgovarajućeg praćenja tokom terapije (uključujući odluku o obustavi lečenja) i razmatranje potrebe za uvođenjem suplementacije.

#### *Uticaj na bubrege*

Neželjene reakcije koje su povezane sa proksimalnom renalnom tubulopatijom bile su prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do <12 godina inficiranih virusom HIV-1, u kliničkom ispitivanju GS-US-104-0352 (videti odeljak 4.8 i 5.1).

#### *Praćenje funkcije bubrega*

Bubrežnu funkciju (klirens kreatinina i fosfati u serumu) treba proceniti pre započinjanja lečenja i pratiti tokom lečenja, kao i kod odraslih pacijenata (videti tekst iznad).

#### *Kontrolisanje funkcije bubrega*

Ako je utvrđena koncentracija fosfata u serumu < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) kod bilo kog pedijatrijskog pacijenta koji prima tenofoviridizoproksil, bubrežnu funkciju treba ponovo proceniti u roku od jedne nedelje, uključujući merenje koncentracije glukoze i kalijuma u krvi i glukoze u urinu (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se sumnja na bubrežne abnormalnosti ili se iste otkriju, treba konsultovati nefrologa i razmotriti prekid lečenja tenofoviridizoproksilom. Prekid lečenja tenofoviridizoproksilom takođe treba razmotriti ukoliko dođe do progresivnog opadanja bubrežne funkcije za koje nije identifikovan nikakav drugi razlog.

#### *Istovremena primena i rizik od bubrežne toksičnosti*

Važe iste preporuke kao za odrasle pacijente (videti tekst iznad).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Upotreba tenofoviridizoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Ne treba započinjati terapiju lekom tenofoviridizoproksil kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i treba prekinuti davanje pedijatrijskim pacijentima kod kojih se pojavi oštećenje funkcije bubrega tokom lečenja tenofoviridizoproksilom.

#### *Uticaj na kosti*

Tenofoviridizoproksil može uzrokovati smanjenje BMD-a. Uticaj promena na BMD povezanih sa tenofoviridizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizici od preloma trenutno su neizvesni (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se kod pedijatrijskih pacijenata sumnja na abnormalnosti kostiju ili se otkrije abnormalnost kostiju, treba konsultovati endokrinologa i/ili nefrologa.

#### Oboljenje jetre

Kod pacijenata sa transplantacijom jetre postoje vrlo ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti.

Podaci o efikasnosti i bezbednosti tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa HBV infekcijom i dekompenzovanim oboljenjem jetre i koji imaju skor Child-Pugh-Turcotte (CPT) >9 su ograničeni. Ovi pacijenti mogu biti pod većim rizikom od ozbiljnih neželjenih reakcija na nivou jetre ili bubrega. Zato treba

pažljivo pratiti hepatobilijarne i bubrežne parametre u ovoj populaciji pacijenata.

#### *Egzacerbacija hepatitisa*

*Pogoršanje bolesti tokom terapije:* Spontane egzacerbacije hroničnog hepatitisa B su relativno česte i karakteriše ih prolazno povećanje vrednosti ALT u serumu. Nakon iniciranja antivirusne terapije, kod nekih pacijenata može doći do povećanja vrednosti ALT u serumu (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre, ta povećanja vrednosti ALT u serumu nisu praćena povećanjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Pacijenti sa cirozom jetre mogu biti pod povišenim rizikom od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa i zato ih treba pažljivo pratiti tokom terapije.

*Pogoršanje bolesti nakon prekida terapije:* Akutna egzacerbacija hepatitisa takođe je prijavljena kod pacijenata koji su prekinuli lečenje hepatitisa B. Egzacerbacije nakon terapije obično se povezuju sa porastom HBV DNK i većina njih je uglavnom samoograničavajuća. Međutim, prijavljene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtno slučajevne. Potrebno je pratiti funkciju jetre u redovnim intervalima i sa kliničkim i laboratorijskim kontrolama tokom najmanje 6 meseci nakon prekida lečenja hepatitisa B. Ukoliko je primereno, može se dozvoliti nastavak terapije za hepatitis B. Kod pacijenata sa uznapredovalim oboljenjem jetre ili cirozom, prestanak terapije se ne preporučuje pošto egzacerbacija hepatitisa nakon terapije može dovesti do dekompenzacije jetre.

Recidivi bolesti jetre posebno su ozbiljni i ponekad sa smrtnim ishodom kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre.

*Koinfekcija sa hepatitisom C ili D:* Nema podataka o efikasnosti tenofovira kod pacijenata koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

*Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B:* Zbog rizika od razvoja rezistencije na HIV, tenofoviridizoproksil treba koristiti samo kao deo adekvatnog režima kombinovane primene antiretrovirusnih lekova kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om/HBV-om. Pacijenti sa prethodnim oštećenjem funkcije jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povišenu učestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) i treba ih pažljivo pratiti u skladu sa standardnom praksom.

Ukoliko postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre kod ovih pacijenata, mora se razmotriti privremeno ili trajno obustavljanje terapije. Međutim, treba napomenuti da porast vrednosti ALT-a može biti deo eliminacije HBV-a tokom lečenja tenofovirom, videti gornji odeljak *Egzacerbacije hepatitisa*.

#### Upotreba sa nekim lekovima protiv Hepatitisa C

Istovremena primena tenofoviridizoproksila sa ledipasvir/sofosbuvvirom, sofosbuvir/velpatasvirom ili sofosbuvir/velpatasvirom/voksilaprevirom je pokazala da dolazi do povećanja koncentracije tenofovira u plazmi, pogotovo kada se koristi sa drugim HIV terapijama koje sadrže tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Bezbednost tenofovira disoprofila primenjenog sa kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvirom ili sofosbuvir/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem, nije još ustanovljena. Potencijalan rizik i korist povezan sa istovremenom primenom kombinacije ledipasvir/sofosbuvvirom, sofosbuvir/velpatasvirom ili sofosbuvir/velpatasvirom/voksilaprevirom sa tenofoviridizoproksilom koji je primenjen zajedno sa pojačanim inhibitorom HIV proteaze (na primer atazanavir ili darunavir) bi trebalo razmotriti, posebno kod pacijenata sa povećanim rizikom od renalne disfunkcije. Pacijente koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvirom/voksilaprevirom istovremeno sa tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze, treba pažljivo pratiti na neželjene reakcije vezane za tenofoviridizoproksil.

#### Telesna masa i metabolički parametri

Povećanje telesne mase i nivoa lipida u krvi i glukoze može da nastane tokom antiretroviralne terapije. Takve promene mogu biti povezane sa kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide, postoje neki dokazi za efekat terapije, dok za povećanje telesne mase, ne postoje čvrsti dokazi koji to povezuju sa nekim posebnim

tretmanom. Za praćenje lipida i glukoze u krvi reference su date u zvaničnim vodičima za terapiju infekcije virusom HIV. Poremećaje lipida treba lečiti u skladu sa zvaničnom kliničkom praksom.

### Disfunkcija mitohondrija nakon izlaganja *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida izazivaju varijabilni stepen oštećenja mitohondrija, što je najviše izraženo kod stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izveštaji o disfunkciji mitohondrija kod HIV negativne novorođenčadi koja su *in utero* i/ili postnatalno bila izložena analogima nukleozida; ovo se uglavnom odnosilo na terapijske režime koji su sadržali zidovudin. Glavne neželjene reakcije koje su bile prijavljene su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija), metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, povećanje vrednosti lipaza). Ovi događaji su obično prolazni. Retko su prijavljeni neki neurološki poremećaji sa kasnim početkom (hipertonija, konvulzije, poremećaji ponašanja). Trenutno nije poznato da li su neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ove nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je bilo *in utero* izloženo analogima nukleozida ili nukleotida, i koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, naročito neurološke prirode. Ovi nalazi ne utiču na trenutne nacionalne preporuke za upotrebu antiretrovirusne terapije kod trudnica radi prevencije vertikalne transmisije HIV-a.

### Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata sa HIV infekcijom sa teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART), moguća je pojava inflamatorne reakcije usled aktiviranja asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije, koja može dovesti do teških kliničkih stanja ili do pogoršanja simptoma infekcije. Tipično se takve reakcije javljaju tokom prvih nedelja ili meseci od započinjanja CART terapije. Značajni primeri su: retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovana i/ili fokalna mikobakterijska infekcija i pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii*. Pojavu bilo kog simptoma inflamacije treba pažljivo proceniti i započeti lečenje kada je to potrebno.

U sklopu sindroma imunske reaktivacije, prijavljivani su, takođe, i autoimunski poremećaji (kao što je Graves-ova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vreme od početka primene terapije do pojave poremećaja bilo je promenljivo i ovi događaji mogu se desiti čak i mnogo meseci nakon iniciranja terapije.

### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišeni indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni pogotovo kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili sa dugoročnom izloženosti CART-u (kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji). Pacijentima treba preporučiti da zatraže medicinski savet ukoliko osećaju bolove u zglobovima, ukočenost u zglobovima ili teškoće pri kretanju.

### Starije osobe

Primena tenofoviridizoproksila nije ispitivana kod pacijenata starijih od 65 godina. Stariji pacijenti su skloniji pojavi oslabljene bubrežne funkcije; stoga je potreban oprez prilikom lečenja starijih pacijenata tenofoviridizoproksilom.

Tenofovir disoproksil Mylan, film tablete od 245 mg sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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

Ispitivanja interakcije vršena su samo kod odraslih pacijenata.

Na osnovu rezultata *in vitro* eksperimenata i poznatim putevima eliminacije tenofovira, potencijal za interakcije posredovane CYP450 koje uključuju tenofovir sa drugim lekovima je nizak.

### Istovremena primena se ne preporučuje

Tenofovildizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Tenofovildizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom.

#### *Didanozin*

Istovremena primena tenofovirdizoproksila i didanozina nije preporučljiva (videti odeljak 4.4 i Tabelu 1).

#### *Lekovi koji se izlučuju preko bubrega*

Pošto se tenofovir primarno eliminiše preko bubrega, istovremena primena tenofovirdizoproksila sa lekovima koji umanjuju funkciju bubrega ili koji su u kompeticiji za aktivnu tubularnu sekreciju preko transportnih proteina hOAT1, hOAT3 ili MRP 4 (npr. cidofovir) može dovesti do povećanja koncentracija tenofovira i/ili istovremeno primenjivanog leka, u serumu.

Upotrebu tenofovirdizoproksila treba izbegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnih lekova. Neki primeri uključuju, ali nisu ograničeni na, aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (videti odeljak 4.4).

Pošto takrolimus može uticati na funkciju bubrega, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kad se takrolimus istovremeno primenjuje sa tenofovirdizoproksilom.

#### Druge interakcije

Interakcije između tenofovirdizoproksila i ostalih lekova su navedene u Tabeli 1 u daljem tekstu (povišenje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, odsustvo promena kao “↔”, dva puta dnevno kao “b.i.d.”, a jednom dnevno kao “q.d.”).

**Tabela 1: Interakcije između tenofovirdizoproksila i drugih lekova**

<b>Lek prema terapijskoj oblasti (doza u mg)</b>	<b>Uticaj na koncentracije leka Srednja procentualna promena u PIK, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Preporuka koja se tiče istovremene primene sa 245 mg tenofovirdizoproksila</b>
<b>ANTIINFEKTIVI</b>		
<b>Antiretrovirusni lekovi</b>		
<b>Inhibitori proteaze</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: PIK: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: PIK: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjene događaje koji su povezani sa tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nema značajnog uticaja na FK parametre za lopinavir/ritonavir. Tenofovir: PIK: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene događaje koji su povezani sa tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nema značajnog uticaja na FK	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost

	parametre za darunavir/ritonavir. Tenofovir: PIK: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	tenofoviru može potencirati neželjene događaje koji su povezani sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
<b>Inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
Didanozin	Istovremena primena tenofovidizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60%.	Istovremena primena tenofovidizoproksila i didanozina nije preporučljiva (videti odeljak 4.4).  Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom. Retko su prijavljeni slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istovremena primena tenofovidizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg dnevno je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, moguće kao posledica intracelularne interakcije koja dovodi do povišenja fosforilisanog (tj. aktivnog) didanozina. Umanjena doza od 250 mg didanozina primenjenog istovremeno sa terapijom tenofovidizoproksilom je povezana sa izveštajima o visokim stopama virološke disfunkcije u okviru nekoliko testiranih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.
Adefovirdipivoksil	PIK: ↔ Cmax: ↔	Tenofovidizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom (videti odeljak 4.4).
Entekavir	PIK: ↔ Cmax: ↔	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kad se tenofovidizoproksil primenjuje istovremeno sa entekavirom.
<b>Antivirusni lekovi u terapiji hepatitis C virusa</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: PIK: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118%  Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔  GS-331007 <sup>2</sup> :	Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene upotrebe tenofovidizoproksila, ledipasvir/ sofosbuvira i atazanavir/ritonavira može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega.

	<p>PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↔ Cmax: ↑ 47% Cmin: ↑ 47%</p>	<p>Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa ledipasvir/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (na primer ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Kombinaciju treba pažljivo koristiti sa čestim proverama bubrežne funkcije, ako ostale alternative nisu dostupne (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: PIK: ↓ 27% Cmax: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 50% Cmax: ↑ 64% Cmin: ↑ 59%</p>	<p>Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene upotrebe tenofovirdizoproksila, ledipasvir/sofosbuvira i darunavir/ritonavira može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega.</p> <p>Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa ledipasvir/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (na primer ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Kombinaciju treba pažljivo koristiti sa čestim proverama bubrežne funkcije, ako ostale alternative nisu dostupne (videti odeljak 4.4).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: PIK: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Efavirenz: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 98% Cmax: ↑ 79% Cmin: ↑ 163%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</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: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 40% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg /245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ledipasvir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Dolutegravir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 65% Cmax: ↑ 61% Cmin: ↑ 115%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ Ritonavir (300 mg q.d./ 100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg /245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↑ 142% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene upotrebe tenofovirdizoproksila, sofosbuvir/ velpatasvira i atazanavir/ritonavira može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvir/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (na primer ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Kombinaciju treba pažljivo koristiti sa čestim proverama bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: PIK: ↔ Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%</p>	
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ Ritonavir (800 mg q.d./ 100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg /245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↓ 28% Cmax: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 52%</p>	<p>Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene upotrebe tenofovirdizoproksila, sofosbuvir/velpatasvira i darunavir/ritonavira može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega.</p> <p>Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvir/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (na primer ritonavinom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Kombinaciju treba pažljivo koristiti sa čestim proverama bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ Ritonavir (800 mg/ 200 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg /245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↓ 29% Cmax: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene tenofovirdizoproksila, sofosbuvir/velpatasvira i lopinavir/ritonavir može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega.</p> <p>Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvir/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (na primer ritonavinom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p>

	<p>Ritonavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔</p>	Kombinaciju treba pažljivo koristiti sa čestim proverama bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg /245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 40% Cmax: ↑46% Cmin: ↑ 70%</p>	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (600 mg/ 200 mg /245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↓ 53% Cmax: ↓ 47% Cmin: ↓ 57%</p>	Istovremena upotreba sofobusvir/ velpatasvira i efavirenza dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi velpatasvira. Istovremena upotreba sofosbuvir/velpatasvira i efavirenza se ne preporučuje.

	<p>Efavirenz: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 81% Cmax: ↑ 77% Cmin: ↑ 121%</p>	
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Rilpiverin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg / 25 mg/ 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpiverin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑40% Cmax: ↑44% Cmin: ↑ 84%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d) + Ritonavir (100 mg q.d.) Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/P</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/P</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>Povećana koncentracija u plazmi tenofovira usled istovremene upotrebe tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/ velpatasvira/ voksilaprevila i darunavira/ ritonavira može da poveća neželjene reakcije vezane za tenofovirdizoproksil, uključujući i renalne poremećaje. Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvrom/ velpatasvirom/ voksilaprevirom i farmakinetičkim pojačivačem (na</p>

	<p>Cmin: ↔</p> <p>Voksilaprevir: PIK: ↑143% Cmax: ↑72% Cmin: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: PIK: ↑45% Cmax: ↑60% Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑39% Cmax: ↑48% Cmin: ↑ 47%</p>	<p>primer ritonavir ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Kombinaciju bi trebalo koristiti sa oprezom sa čestim praćenjem renalne funkcije (videte 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: ↔ Cmax: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: PIK: ↔ Cmax: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze.</p>

<sup>1</sup> Podaci dobijeni tokom simultanog doziranja sa ledipasvir/sofosbuvikom. Udarana primena (12 sati razmak) je imala slične rezultate.

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

<sup>3</sup> – Studija sprovedena sa dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg u cilju da se postigne izloženost voksilapreviru koja se očekuje kod pacijenata sa HCV virusom.

Ispitivanja sprovedena sa drugim lekovima

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija sa tenofoviridizoproksilom kada je bio primenjivan istovremeno sa emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom (potpomognut sa ritonavirovom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivima norgestimat/etinil estradiolom.

Tenofoviridizoproksil se mora uzimati sa hranom pošto hrana povećava njegovu biološku raspoloživost (videti odeljak 5.2).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Veliki broj podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoća) ukazuju da ne postoje malformacije niti fetalna/neonatalna toksičnost koje su povezane sa tenofoviridizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Upotreba tenofoviridizoproksila u periodu trudnoće se može razmotriti, ako je to neophodno.

U literaturi se navodi da izloženost tenofoviridizoproksilu u trećem tromesečju trudnoće smanjuje rizik od prenošenja HBV-a sa majke na dete ako se tenofoviridizoproksil daje majkama, zajedno sa imunoglobulinom hepatitisa B i vakcine protiv hepatitisa B kod odojčadi.

U tri kontrolisane kliničke studije, ukupno 327 trudnica sa hroničnom HBV infekcijom primalo je tenofoviridizoproksil (245 mg) jednom dnevno od 28. do 32. nedelje gestacije do 1. do 2. meseca nakon porođaja; žene i njihove bebe praćene su do 12 meseci nakon porođaja. Iz ovih podataka nije proizašao nikakav signal za bezbednost.

##### Dojenje

Generalno, ukoliko je novorođenče adekvatno tretirano za prevenciju hepatitisa B na rođenju, majka sa hepatitisom B može da doji svoje novorođenče.

Tenofovir se izlučuje u majčino mleko u veoma malim dozama i izloženost novorođenčeta kroz majčino mleko se smatra zanemarljivim. Iako su podaci dugotrajnih studija ograničeni, nisu prijavljene neželjene reakcije kod dojenih novorođenčadi, i majke sa HVB koje koriste tenofoviridizoproksil mogu da doje.

Kako bi se izbegla transmisija HIV-a na dete, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ne doje svoju decu.

##### Plodnost

Klinički podaci o uticaju tenofoviridizoproksila na plodnost su ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na štetan uticaj tenofoviridizoproksila na plodnost.

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

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, nije ispitan. Ipak, pacijente treba obavestiti da je tokom terapije tenofoviridizoproksilom prijavljena vrtoglavica.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

*Pacijenti sa infekcijom virusom HIV-1 i hepatitisom B:* Kod pacijenata koji primaju tenofoviridizoproksil, zabeleženi su retko događaji kao što su oštećenja funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija i povremeno događaji kao što su proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconi-jev sindrom) koji ponekad uzrokuje abnormalnosti na kostima (retko doprinosi prelomima). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega za pacijente koji primaju tenofoviridizoproksil (videti odeljak 4.4).

*HIV-1:* Može se očekivati da će približno jedna trećina pacijenata imati neželjene reakcije nakon lečenja

tenofoviridizoproksilom u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Te reakcije obično su blagi do umereni gastrointestinalni događaji. Približno 1% odraslih pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom prekinulo je lečenje zbog gastrointestinalnih događaja.

*Hepatitis B:* Može se očekivati da će približno jedna četvrtina pacijenata imati neželjene reakcije nakon lečenja tenofoviridizoproksilom, kod većine su blage reakcije. U kliničkim ispitivanjima pacijenata inficiranih virusom hepatitisa B, najčešća neželjena reakcija tenofoviridizoproksila bila je mučnina (5,4%).

Akutno pogoršanje hepatitisa zabeleženo je kod pacijenata na terapiji kao i kod onih koji su prekinuli terapiju hepatitisa B (videti odeljak 4.4).

#### Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Procena neželjenih reakcija tenofoviridizoproksila zasniva se na bezbednosnim podacima iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja leka u promet. Sva neželjena dejstva su prikazana u Tabeli 2.

*Klinička ispitivanja HIV-1:* Procena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih ispitivanja HIV-1 je zasnovana na iskustvima iz dva ispitivanja sa 653 pacijenata koji su primali terapiju tenofoviridizoproksilom (n=443) ili placebo (n=210) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima tokom 24 nedelje, i takođe iz dvostruko slepog komparativnog kontrolisanog ispitivanja tokom koga je 600 pacijenata koji ranije nisu bili lečeni, primalo tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (n=299) ili stavudin (n=301) u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom tokom 144 nedelja.

*Klinička ispitivanja hepatitisa B:* Procena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih ispitivanja HBV-a prvenstveno se zasniva na iskustvu u dva dvostruko slepa kontrolisana ispitivanja u kojima je 641 odraslih pacijenta sa hroničnim hepatitisom B i kompenzovanim oboljenjem jetre primalo tenofoviridizoproksil 245 mg jednom dnevno (n=426) ili adefovirdipivoksila 10 mg jednom dnevno (n=215) tokom 48 nedelja. Neželjene reakcije zabeležene uz kontinuiranu terapiju tokom 384 nedelja bile su dosledne sa bezbednosnim profilom tenofoviridizoproksila. Nakon početnog smanjenja približno -4,9 mL/min (koristeći *Cockcroft-Gault* jednačinu) ili -3,9 mL/min/1,73 m<sup>3</sup> (koristeći modifikaciju dijete u jednačini renalne bolesti [MDRM]) nakon prve 4 nedelje terapije, brzina godišnjeg smanjenja renalne funkcije u odnosu na početnu vrednost kod pacijenata koji su lečeni tenofoviridizoproksilom bila je -1,41 mL/min godišnje (koristeći *Cockcroft-Gault* jednačinu) i -0,74 mL/min/1,73 godišnje (koristeći MDRD jednačinu).

*Pacijenti sa dekompenzovanim oboljenjem jetre:* Bezbednosni profil tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre procenjen je u dvostruko slepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju (GS-US-174-0108) u kojem su odrasli pacijenti primali terapiju tenofoviridizoproksilom (n=45) ili emtricitabinom plus tenofoviridizoproksil (n=45) ili entekavirom (n=22) tokom 48 nedelja.

U grupi koja je primala terapiju tenofoviridizoproksilom, 7% pacijenata prekinulo je lečenje zbog neželjenih događaja; kod 9% pacijenata potvrđen je porast kreatinina u serumu od  $\geq 0,5$  mg/dL ili potvrđeni fosfati u serumu od  $< 2$  mg/dL do 48. nedelje; nije bilo statistički značajnih razlika između grupe koja je primala kombinovanu terapiju tenofovirom i grupe koja je primala entekavir. Nakon 168 nedelja, 16% (7/45) pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom, 4% (2/45) pacijenata iz grupe lečene emtricitabinom kombinovanim sa tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) pacijenata iz grupe lečene entekavirom imalo je prestanak tolerancije. Trinaest procenata (6/45) pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom, 13% (6/45) pacijenata iz grupe lečene emtricitabinom kombinovanim sa tenofoviridizoproksilom i 9% (2/22) pacijenata iz grupe lečene entekavirom imalo je potvrđen porast kreatinina u serumu  $\geq 0,5$  mg/dL ili potvrđene fosfate u serumu od  $< 2$  mg/dL.

U 168. nedelji, u ovoj populaciji pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre, učestalost smrtnog ishoda je bila od 13% (6/45) u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom, 11% (5/45) u grupi lečenoj emtricitabinom kombinovanim sa tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) u grupi lečenoj entekavirom. Učestalost hepatocelularnog karcinoma je bila 18% (8/45) u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom, 7% (3/45) u grupi lečenoj emtricitabinom kombinovanim sa tenofoviridizoproksilom i 9% (2/22) u grupi lečenoj entekavirom.

Ispitanici sa visokim početnim CPT rezultatom bili su pod većim rizikom od razvoja ozbiljnih neželjenih događaja (videti odeljak 4.4).

*Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin:* Nisu identifikovane nove neželjene reakcije tenofoviridizoproksila tokom randomizovanog dvostruko slepog ispitivanja (GS-US-174-0121) u kome je 280 pacijenata sa rezistencijom na lamivudin lečeno tenofoviridizoproksilom (n=141) ili emtricitabin/tenofoviridizoproksilom (n = 139) tokom 240 nedelja.

Neželjene reakcije za koje se sumnja (ili je bar moguće) da su povezane sa terapijom su navedene u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti. U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih dejstva kreće se od najozbiljnijih do najblažih. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) ili retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

**Tabela 2: Tabelarni sažetak neželjenih reakcija povezanih sa tenofoviridizoproksilom na osnovu kliničkog ispitivanja i postmarketinškog iskustva**

Učestalost	Tenofoviridizoproksil
Poremećaji metabolizma i ishrane:	
Veoma često:	hipofosfatemija <sup>1</sup>
Povremeno:	hipokalemija <sup>1</sup>
Retko:	laktatna acidoza
Poremećaji nervnog sistema:	
Veoma često:	Vrtoglavica
Često:	Glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji:	
Veoma često:	Dijareja, povraćanje, mučnina
Često:	Bol u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija
Povremeno:	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji:	
Često:	Povišene vrednosti transaminaze
Retko:	Steatoza jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Veoma često:	Osip
Retko:	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:	
Povremeno:	Rabdomioliza <sup>1</sup> , slabost u mišićima <sup>1</sup>
Retko:	Osteomalacija (manifestuje se kao bol u kostima i retko doprinosi prelomima) <sup>1,2</sup> , miopatija <sup>1</sup>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:	
Povremeno:	Povećane vrednosti kretinina, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući i Fankonijev sindrom)
Retko:	Akutna bubrežna insuficijencija, bubrežna insuficijencija, akutna tubularna nekroza, Nefritis (uključujući akutni intersticijalni nefritis) <sup>2</sup> , nefrogeni dijabetes insipidus
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Veoma često:	Astenija
Često:	Umor

<sup>1</sup> Ova neželjena reakcija se može javiti kao posledica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se uzročno povezanim sa tenofoviridizoproksilom u odsustvu ovog stanja.

<sup>2</sup> Ova neželjena reakcija bila je identifikovana kroz postmarketinško praćenje ali nije zabeleženo u randomizovanim kontrolisanom kliničkim ispitivanjima ili u programu proširenog pristupa terapiji. Kategorija učestalosti je procenjena iz statističkih proračuna bazirana na ukupnom broju pacijenata izloženih tenofoviridizoproksilu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa terapiji (n= 7319).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

### *HIV-1 i hepatitis B:*

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

S obzirom na to da tenofoviridizoproksil može da prouzrokuje oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (videti odeljke 4.4 i 4.8, Sažetak bezbednosnog profila). Proksimalna renalna tubulopatija obično nestaje ili se poboljšava nakon prekida primene tenofoviridizoproksila. Ipak, kod nekih pacijenata, opadanje klirensa kreatinina nije u potpunosti prekinuto i pored prekida primene tenofoviridizoproksila.

Pacijenti sa rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti sa faktorima rizika od oštećenja bubrega pri početnom pregledu, pacijenti sa uznapredovalom infekcijom virusom HIV ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lekove) su pod povećanim rizikom od nepotpunog oporavka bubrežne funkcije i pored prekida primene tenofoviridizoproksila (videti odeljak 4.4).

#### *Laktatna acidoza*

Prijavljeni su slučajevi laktatne acidoze prilikom primene tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Pacijenti sa predisponirajućim faktorima kao što su pacijenti sa dekompenzovanim oboljenjem jetre ili pacijenti koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da izazivaju laktatnu acidozu imaju povećan rizik od teške laktatne acidoze tokom terapije tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

#### *HIV – 1:*

##### *Metabolički parametri*

Telesna masa i koncentracija lipida i glukoze u krvi mogu porasti tokom antiretrovirusne terapije (videti odeljak 4.4).

#### *Sindrom imunske reaktivacije*

Kod pacijenata sa HIV infekcijom sa teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART-a), moguća je pojava inflamatorne reakcije usled aktiviranja asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Primećeni su i autoimunski poremećaji (kao Graves-ova bolest i autoimuni hepatitis); međutim prijavljeno vreme od početka primene terapije do pojave poremećaja bilo je promenljivo i ovi događaji mogu se desiti čak i mnogo meseci nakon započinjanja terapije (videti odeljak 4.4).

#### *Osteonekroza*

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, pogotovo kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV infekcijom ili dugoročnom izloženosti CART-u (kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji). Učestalost pojave osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Pogoršanja hepatitisa tokom lečenja*

U ispitivanjima kod pacijenata koji nisu prethodno dobijali nukleozide zabeleženo je povećanje vrednosti ALT tokom lečenja >10 puta od gornje granice referentnih vrednosti i >2 puta od vrednosti na početku lečenja, kod 2,6 % pacijenata koji su dobijali tenofoviridizoproksil. Medijana vremena pojave porasta vrednosti ALT bila je 8 nedelja, a povlačile su se tokom nastavka terapije, i u većini slučajeva porast vrednosti ALT je bio povezan sa redukcijom vrednosti virusnog opterećenja za  $\geq 2 \log_{10}$  kopija/mL koja je prethodila povećanju vrednosti ALT ili se podudara sa njim. Tokom lečenja preporučuje se periodično praćenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

#### *Pogoršanje hepatitisa nakon prekida lečenja:*

Kod pacijenata inficiranih virusom hepatitisa B klinički i laboratorijski dokazi pogoršanja bolesti javljali su se nakon prekida terapije hepatitisa B (vidi odeljak 4.4.).

### *Pedijatrijska populacija*

#### *HIV-1*

Procena neželjenih reakcija zasnovana je na dva randomizovana ispitivanja (studija GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) kod 184 pedijatrijska pacijenta inficirana virusom HIV-1 (uzrasta od 2 do manje od 18

godina) koji su primali terapiju tenofoviridizoproksilom (n=93) ili placebo/aktivni komparator (n=91) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima tokom 48 nedelja (videti odeljak 5.1). Neželjene reakcije zabeležene kod pedijatrijskih pacijenata koji su lečeni tenofoviridizoproksilom su bile u skladu sa onim zabeleženim tokom kliničkih ispitivanja tenofoviridizoproksila kod odraslih (videti odeljak 4.8 Tabelarni sažetak neželjanih reakcija i odeljak 5.1).

Smanjenje BMD-a je prijavljeno kod pedijatrijskih pacijenata. Kod adolescenata inficiranih virusom HIV-1, Z-skor BMD-a kod pacijenata koji su primili tenofoviridizoproksil je bio niži u odnosu na one kod pacijenata koji su primili placebo. Kod dece inficirane virusom HIV-1, Z-skor BMD-a kod pacijenata koji su bili prebačeni na tenofoviridizoproksil je bio niži u odnosu na one koji su ostali na terapiji sa stavudinom ili zidovudinom (videti odeljak 4.4 i 5.1).

U studiji GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) koji su bili izloženi tenofoviridizoproksilu (medijana vremena izlaganja je 331 nedelja) je prekinulo terapiju zbog neželjenih reakcija povezanih sa proksimalnom renalnom tubulopatijom. 5 pacijenata (5,6%) je imalo laboratorijske nalaze koji su bili klinički u skladu sa proksimalnom renalnom tubulopatijom, od koji su 4 prekinuli terapiju tenofoviridizoproksilom. Sedam pacijenata je imalo vrednosti brzine glomerularne filtracije (GFR) između 70 – 90 mL/min/1,73 m<sup>3</sup>. Među njima, 3 pacijenta je imalo klinički značajno smanjenje brzine glomerularne filtracije koje se poboljšalo nakon prekida terapije sa tenofoviridizoproksilom.

#### *Hronični hepatitis B*

Procena neželjenih reakcija se zasniva na randomizovanom ispitivanju (GS-US-174-0115) kod 106 pacijenata adolescenata (uzrasta 12 do < 18 godina) sa hroničnim hepatitisom B koji su primali tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) tokom 72 nedelje i na randomizovanom ispitivanju (GS-US-174-0114) kod 89 pacijenata (uzrasta 2 do < 12 godina) sa hroničnim hepatitisom B koji su primali tenofoviridizoproksil (n = 60) ili placebo (n = 29) tokom 48 nedelje. Neželjene reakcije zabeležene kod pedijatrijskih pacijenata koji su lečeni tenofoviridizoproksilom su bile u skladu sa onim zabeleženim tokom kliničkih ispitivanja tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8 Tabelarni sažetak neželjenih reakcija i odeljak 5.1).

Smanjenje BMD-a je zabeleženo kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 18 godina inficiranih HBV virusom. BMD Z-skor kod pacijenta koji su primali tenofoviridizoproksilom je bio niži nego kod pacijenata koji su primali placebo (videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### Druge posebne populacije

##### *Starije osobe*

Tenofoviridizoproksil nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća postojanja smanjene funkcije bubrega, pa stoga treba biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.4).

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Pošto tenofoviridizoproksil može uzrokovati bubrežnu toksičnost preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata sa oštećenjem bubrega koji su na terapiji lekom Tenofovir disoproxil Mylan (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2). Upotreba tenofoviridizoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 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

### Simptomi

Ukoliko dođe do predoziranja, pacijent se mora pratiti radi otkrivanja znakova toksičnosti (videti odeljke 4.8 i 5.3) i ukoliko je neophodno, mora se primeniti standardna suportivna terapija.

### Terapija

Tenofovir se može ukloniti hemodijalizom; medijana klirensa tenofovira hemodijalizom iznosi 134 mL/min. Nije poznato da li se može tenofovir odstraniti peritonealnom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antivirusni lekovi za sistematsku primenu; nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze

**ATC šifra:** J05AF07

### Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti:

Tenofoviridizoproksil-maleat je so maleinske kiseline i proleka tenofoviridizoproksila. Tenofoviridizoproksil se resorbuje i konvertuje u aktivnu supstancu tenofovir, koja je analog nukleozid monofosfata (nukleotida). Tenofovir se potom pomoću konstitutivno eksprimiranih ćelijskih enzima konvertuje u aktivni metabolit tenofovir-difosfat, koji obavezno završava lanac. Tenofovir-difosfat ima intracelularni poluzivot od 10 sati u aktiviranim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) i 50 sati u mononuklearnim ćelijama periferne krvi koje su u stanju mirovanja. Tenofovir-difosfat inhibira HIV-1 reverznu transkriptazu i HBV polimerazu direktnom kompeticijom za vezivanje sa prirodnim deoksiribonukleotidnim supstratom i, nakon inkorporacije u DNK, putem terminacije lanca DNK. Tenofovir-difosfat je slab inhibitor ćelijskih polimeraza  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . Pri koncentracijama do 300 mikromola/L, tenofovir takođe nije pokazao uticaj na sintezu mitohondrijalne DNK, niti na produkciju mlečne kiseline, prilikom *in vitro* ispitivanja.

### *Podaci koji se odnose na HIV:*

*In vitro HIV antivirusna aktivnost:* Koncentracija tenofovira koja je potrebna za 50% inhibiciju ( $EC_{50}$ ) *wild-type* laboratorijskog soja HIV-1<sub>IIIB</sub> je 1-6 mikromola/L u limfoidnim ćelijskim linijama i 1,1 mikromola/L protiv izolata primarnog HIV-1 podtipa B u PBMC ćelijama. Tenofovir je takođe aktivan protiv HIV-1 podtipova A, C, D, E, F, G, i O, kao i protiv HIV<sub>BaL</sub> u primarnim monocitima/makrofagima. Tenofovir pokazuje *in vitro* aktivnost protiv HIV-2, sa  $EC_{50}$  od 4,9 mikromola/L u MT-4 ćelijama.

*Rezistencija:* *In vitro* i kod pojedinih pacijenata su izolovani sojevi HIV-1 sa smanjenom osetljivošću na tenofovir i K65R mutacijom u reverznoj transkriptazi (videti Klinička efikasnost i bezbednost). Tenofoviridizoproksil treba izbegavati kod pacijenata koji su ranije uzimali antiretrovirusnu terapiju čiji sojevi sadrže K65R mutaciju (videti odeljak 4.4). Takođe, tenofovirom je selektovana K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultuje blagim smanjenjem osetljivosti na tenofovir.

Kliničkim ispitivanjima sa pacijentima koji su imali ranija terapijska iskustva ocenjivana je anti-HIV aktivnost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg protiv sojeva HIV-1 sa rezistencijom na inhibitore nukleozida. Rezultati ukazuju na to da su pacijenti čiji HIV je izrazio 3 ili više mutacija povezanih sa analogom timidina (TAM), koje su obuhvatale ili M41L ili L210W mutaciju reverzne transkriptaze, imali umanjeni odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg.

### Klinička efikasnost i bezbednost:

Efekti tenofoviridizoproksila kod odraslih osoba inficiranih virusom HIV-1, koje su ranije lečene i kod onih koje nisu bile lečene, demonstrirani su tokom kliničkih ispitivanja koja su trajala 48 nedelja odnosno 144 nedelje.

U okviru ispitivanja GS-99-907, 550 odraslih pacijenata koji su ranije lečeni, tokom 24 nedelje primalo je placebo, odnosno tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg. Srednja vrednost početnog broja CD4 ćelija je bila 427 ćelija/mm<sup>3</sup>, srednja vrednost HIV-1 RNK u plazmi na početku je bila 3,4 log<sub>10</sub> kopija/mL (78% pacijenata je imalo virusno opterećenje < 5000 kopija/mL), dok je srednja vrednost dužine ranijeg lečenja HIV-a bilo 5,4 godina.

Genotipska analiza HIV izolata na početku kod 253 pacijenata je pokazala da je 94% pacijenata imalo HIV-1 mutacije za rezistenciju povezane sa inhibitorima nukleozidne reverzne transkriptaze, 58% je imalo mutacije povezane sa inhibitorima proteaze, dok je 48% imalo mutacije povezane sa nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U 24. nedelji, vremenski ponderisana srednja promena od početne vrednosti log<sub>10</sub> vrednosti HIV-1 RNK u plazmi (DAVG<sub>24</sub>) bila je -0,03 log<sub>10</sub> kopija/mL i -0,61 log<sub>10</sub> kopija/mL za ispitanike koji su primali placebo, odnosno tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Primećena je statistički značajna razlika u korist tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u vremenski ponderisanoj srednjoj promeni u odnosu na početnu u 24 nedelji (DAVG<sub>24</sub>), za broj CD4 ćelija (+13 ćelija/mm<sup>3</sup> za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u odnosu na -11 ćelija/mm<sup>3</sup> za placebo, p-vrednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil je trajao tokom 48 nedelja (DAVG<sub>48</sub> je bio -0,57 log<sub>10</sub> kopija/mL, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/mL bio je 41% i 18% respektivno). Osam (2%) pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg je razvilo K65R mutaciju u okviru prvih 48 nedelja.

Tokom dvostruko slepe aktivne kontrolisane faze ispitivanja GS-99-903 trajanja 144 nedelja ocenjivana je efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u odnosu na stavudin kada je korišćen u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod odraslih pacijenata inficiranih HIV-1 koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Srednja vrednost početnog broja CD4 ćelija bila je 279 ćelija/mm<sup>3</sup>, srednja vrednost HIV-1 RNK u plazmi na početku je bila 4,91 log<sub>10</sub> kopija/mL, 19% pacijenata je imalo simptomatsku HIV-1 infekciju, a 18% je imalo AIDS. Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu početne vrednosti HIV-1 RNK i broja CD4 ćelija. 43% pacijenata je imalo virusno opterećenje na početku od >100000 kopija/mL i 39% je imalo broj CD4 ćelija <200 ćelija/mL.

Na osnovu analize pacijenata sa namerom lečenja (engl. *intent to treat analysis*) (izostanak podataka i prelazak na antiretrovirusnu terapiju (ART) se smatrao neuspehom), udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 kopija/mL i 50 kopija/mL 48 nedelje terapije bio je 80% odnosno 76% u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg, u poređenju sa 84% i 80% u grupi lečenoj stavudinom. U 144. nedelji, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 kopija/mL i 50 kopija/mL bio je 71% odnosno 68% u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg, u poređenju sa 64% i 63% u grupi lečenoj stavudinom.

Srednja promena od početne vrednosti HIV-1 RNK i broja CD4 ćelija u 48. nedelji bila je slična u obe terapijske grupe (-3,09 i -3,09 log<sub>10</sub> kopija/mL; +169 i 167 ćelija/mm<sup>3</sup> u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg i grupi koja je primala stavudin). U 144. nedelji terapije, srednja promena u odnosu na početne vrednosti i dalje je ostala slična u obe terapijske grupe (-3,07 i -3,03 log<sub>10</sub> kopija/mL; +263 i +283 ćelija/mm<sup>3</sup> u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg odnosno u grupi koja je primala stavudin). Dosledan odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg primećen je bez obzira na početne vrednosti HIV-1 RNK i broja CD4 ćelija.

Mutacija K65R se javila u nešto višem procentu pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom nego u grupi koja je služila kao aktivna kontrola (2,7% nasuprot 0,7%). Rezistencija na efavirenz ili lamivudin je ili prethodila ili koincidirala sa razvojem K65R u svim slučajevima. Osam pacijenata je imalo HIV koji je ekspimirao K65R u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg, 7 se javilo tokom prvih 48 nedelja terapije a poslednji u 96. nedelji. Do 144. nedelje, nije primećeno dalje razvijanje K65R. Kod jednog

pacijenta iz grupe koji je primio tenofovir dizoproksil razvila se K70E supstitucija u virusu. Na osnovu genotipske i fenotipske analize, nije bilo dokaza za druge puteve rezistencije na tenofovir.

*Podaci koji se odnose na HBV:*

*HBV antivirusna aktivnost in vitro:* *In vitro* antivirusna aktivnost tenofovira protiv HBV-a procenjivana je na ćelijskoj liniji HpeG2 2.2.15. Vrednosti EC<sub>50</sub> za tenofovir bile su u opsegu od 0,14 do 1,5 mikromola/L, sa vrednostima CC<sub>50</sub> (50% citotoksične koncentracije) > 100 mikromola/L.

*Rezistencija:* Nisu otkrivene mutacije HBV-a povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil (videti Klinička efikasnost i bezbednost). U ispitivanjima ćelija, sojevi HBV-a koji pokazuju mutacije rtV173L, rtL180M, i rtM204I/V koje su povezane sa rezistencijom na lamivudin i telbivudin pokazali su se od 0,7 do 3,4 puta osetljiviji na tenofovir od *wild-type* virusa. Sojevi HBV-a koji pokazuju mutacije rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V i rtM250V koje su povezane sa rezistencijom na entakavir pokazali su se od 0,6 do 6,9 puta osetljiviji na tenofovir od *wild-type* virusa. Sojevi HBV virusa koji eksprimiraju mutacije rtA181V i rtN236T povezane sa rezistencijom na adefovir pokazali su se osetljiviji na tenofovir u opsegu od 2,9 do 10 puta više od *wild-type* virusa. Virus koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osetljivi na tenofovir sa vrednostima EC<sub>50</sub> 1,5 puta višim od *wild-type* virusa.

#### Klinička efikasnost i bezbednost:

Demonstracija koristi tenofovir dizoproksila kod pacijenata sa kompenzovanom i dekompenzovanom bolešću jetre zasniva se na, virusološkim, biohemijskim i serološkim odgovorima kod odraslih pacijenata sa HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim hroničnim hepatitisom B. Lečeni pacijenti uključivali su one koji nisu bili prethodno lečeni, one koji su bili lečeni lamivudinom, one koji su lečeni adefovirdipivoksilom i pacijente sa mutacijama rezistencije na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil na početku lečenja. Benefit je takođe potvrđen na osnovu histoloških odgovora kod pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre.

*Iskustva kod pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre tokom 48 nedelja (klinička ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)*

Rezultati dobijeni tokom dva randomizovana, dvostruko slepa klinička ispitivanja faze III, u trajanju 48 nedelja, u kojima se upoređivao tenofovir dizoproksil sa adefovirdipivoksilom kod odraslih pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre prikazani su u tabeli 3. Ispitivanje GS-US-174-0103 sprovedeno je kod 266 (randomizovanih i lečenih) HBeAg pozitivnih pacijenata, dok je ispitivanje GS-US-174-0102 sprovedeno kod 375 (randomizovanih i lečenih) pacijenata negativnih na HbeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ispitivanja, tenofovir dizoproksil pokazao se značajno superiornijim od adefovirdipivoksila, u odnosu na primarni parametar efikasnosti - potpuni odgovor na terapiju (definisano kao vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL i kao poboljšanje *Knodell*-ove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja u *Knodell* skor u fibroze). Terapija tenofovir dizoproksilom 245 mg, takođe je bila povezana sa značajno većim procentom pacijenata sa HBV DNK < 400 kopija/mL u poređenju sa lečenjem adefovirdipivoksilom, 10 mg. Obe terapije imale su slične rezultate u odnosu na histološki odgovor (definisano kao poboljšanje *Knodell* nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja u *Knodell* skor u fibroze) u 48-oj nedelji (videti Tabelu 3).

U ispitivanju GS-US-174-0103, značajno veći procenat pacijenata u grupi koja je primala tenofovir dizoproksil u odnosu na grupu koja je primala adefovirdipivoksil, imao je normalizovanu vrednost ALT-a i došlo je do eliminacije HbsAg u 48. nedelji (videti Tabelu 3).

**Tabela 3: Parametri efikasnosti kod kompenzovanih HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata u 48. nedelji**

Parametar	Studija 174-0102 (HBeAg negativni)		Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovir dizoproksil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofovir dizoproksil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
<b>Potpuni odgovor</b> (%) <sup>a</sup>	71*	49	67*	12

<b>Histologija</b> Histološki odgovor (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Srednje smanjenje HBV DNK u odnosu na početne vrednosti<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopija/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNK (%) &lt; 400 kopija/mL (&lt; 69 IU/mL)</b>	93*	63	76*	13
<b>ALT (%) Normalizovana ALT<sup>d</sup></b>	76	77	68*	54
<b>Serologija (%)</b> HBsAg eliminacija/serokonverzija	n/p	n/p	22/21	18/18
HBsAg eliminacija/serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-vrednost u odnosu na adefovirdipivoksil <0,05,

<sup>a</sup> Potpuni odgovor definisan kao vrednosti HBV DNK <400 kopija/mL i poboljšanje *Knodell* nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja u *Knodell* skoru fibroze.

<sup>b</sup> Poboljšanje *Knodell* nekroinflamatorne skale od najmanje dva poena bez pogoršanja u *Knodell* skoru fibroze,

<sup>c</sup> Medijana promene od početnih vrednosti HBV DNK jedva da pokazuje razliku između početne vrednosti HBV DNK i limita detekcije (LOD) testa.

<sup>d</sup> Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT uključivala je samo pacijente sa ALT iznad gornje granice referentnih vrednosti na početku ispitivanja.

n/p = nije primenjivo.

Tenofovirdizoproksil povezan je sa značajno većim procentom pacijenata sa nedetektabilnom HBV DNK (<169 kopija/mL [ $<29$  IU/mL]; limit kvantifikacije Roche Cobas Taqman testa na HBV) u poređenju sa adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91%, 56% i ispitivanje GS-US-174-0103; 69%, 9%), tim redosledom.

Odgovor na terapiju tenofovirdizoproksilom uporediv je kod pacijenata koji su prethodno lečeni nukleozidima (n=51), kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni nukleozidima (n= 375) i kod pacijenata sa normalnim vrednostima ALT-a (n=21) i poremećajem vrednosti ALT-a (n=405) na početku, kad su ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 kombinovana. Četrdeset i devet od 51 pacijenta koji su prethodno lečeni nukleozidima prethodno su bili lečeni lamivudinom. Kod 73% pacijenata koji su lečeni nukleozidima i 69% pacijenata koji nisu prethodno lečeni nukleozidima postignut je potpuni odgovor na lečenje; kod 90% pacijenata koji su lečeni nukleozidima i 88% pacijenata koji nisu lečeni nukleozidima postignuta je supresija HBV DNK <400 kopija/mL. Kod svih pacijenata sa normalnim početnim vrednostima ALT-a i kod 88% pacijenata sa poremećajem početnih vrednosti ALT-a postignuta je supresija HBV DNK <400 kopija/mL.

#### *Iskustva nakon 48 nedelja u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103*

U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, nakon uzimanja dvostruko slepe terapije tokom 48 nedelja (245 mg tenofovirdizoproksila ili 10 mg adefovirdipivoksila), pacijenti su bez prekida terapije prešli u otvoreno ispitivanje tenofovirdizoproksilom. U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 77% i 61% pacijenata nastavilo je sa terapijom sve do 384. nedelje. U 96., 144., 192., 240. 288. i 384. nedelji održani su supresija virusa, biohemijski i serološki odgovori uz nastavak lečenja tenofovirdizoproksilom (vidi Tabelu 4 i 5).

**Tabela 4: Parametri efikasnosti kod kompenzovanih HBeAg negativnih pacijenata u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. nedelji lečenja u otvorenom ispitivanju**

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni pacijenti)											
Parametar <sup>a</sup>	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 125					
Nedelja	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>s</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNK</b> (%) < 400 kopija/mL (< 69 IU/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Normalizovana ALT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologija (%)</b>												
HBsAg eliminacija/ serokonverzija	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
HBsAg eliminacija/ serokonverzija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Zasniva se na algoritmu dugoročne promene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli učestvovanje u ispitivanju bilo kada pre 384. nedelje zbog postizanja protokolom definisanog parametra praćenja efikasnosti, kao i oni koji su dovršili 384 nedelja ispitivanja, uključeni su u imenilac.

<sup>b</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>c</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom.

<sup>d</sup> Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT-a je uključivala samo pacijente sa vrednostima ALT-a iznad gornje granice referentnih vrednosti na početku ispitivanja.

<sup>e</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>f</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom.

<sup>g</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega slede 144 nedelje otvorenog ispitivanja.

<sup>h</sup> 48 nedelje dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega slede 144 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom.

<sup>i</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja.

<sup>j</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom.

<sup>k</sup> Jedan pacijent iz ove grupe je prvi put postao HBsAg negativan nakon posete u 240-oj nedelji i nastavljao je ispitivanje u trenutku prekida prikupljanja podataka. Ipak, gubljenje HBsAg statusa je potvrđeno nakon naredne posete.

<sup>l</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>m</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom.

<sup>n</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier* analizi koje isključuju podatke dobijene nakon uključivanja emtricitabina u otvoreno ispitivanje sa tenofovirdizoproksilom (KM-tenofovirdizoproksil).

<sup>o</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoproksilom nakon čega sledi 336 nedelja otvorenog ispitivanja

<sup>p</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 336 nedelja otvoreno ispitivanja tenofoviridizoproksilom  
n/p = nije primenljivo.

**Tabela 5: Parametri efikasnosti kod kompenzovanih HBeAg pozitivnih pacijenata u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. nedelji lečenja u otvorenom ispitivanju**

	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg negativni pacijenti)											
Parametar <sup>a</sup>	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90					
Nedelja	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
HBV DNK(%) < 400 kopija/mL (< 69 IU/mL)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Normalizovana ALT <sup>d</sup>												
Serologija (%) HBeAg eliminacija/ serokonverzija	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg eliminacija/ serokonverzija	5/4	8/6 <sup>g</sup>	11/8 <sup>g</sup>	11/8 <sup>l</sup>	12/8 <sup>l</sup>	15/12 <sup>l</sup>	6/5	8/7 <sup>g</sup>	8/7 <sup>g</sup>	10/10 <sup>l</sup>	11/10 <sup>l</sup>	13/11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Zasniava se na algoritmu dugoročne procene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli učestvovanje u ispitivanju bilo kada pre 384. nedelje zbog postizanja protokolom definisanog parametra efikasnosti, kao i oni koji su dovršili 384 nedelja ispitivanja, uključeni su u imenilac.

<sup>b</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>c</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>d</sup> Populacija korišćena za analizu normalizovanja ALT-a uključivala je samo pacijente sa vrednostima ALT-a iznad gornje granice referentnih vrednosti na početku ispitivanja.

<sup>e</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>f</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>g</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier* analizi (KM-ITT), uključujući podatke prikupljene nakon uključivanja emtricitabina otvorenom ispitivanju sa tenofoviridizoproksilom (KM-ITT)

<sup>h</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 144 nedelje otvorenog ispitivanja.

<sup>i</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovir dipivoksilom nakon čega sledi 144 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>j</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 192 nedelje otvorenog ispitivanja.

<sup>k</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 192 nedelje otvorenog ispitivanje sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>l</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier*-ovoj analizi koja isključuje podatke dobijene nakon uključivanja emtricitabina u otvoreno ispitivanje sa tenofoviridizoproksil (KMTDF).

<sup>m</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja.

<sup>n</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>o</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi 336 nedelja otvorenog ispitivanja

<sup>p</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 336 nedelja otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom

Uporeni podaci biopsije jetre na početku i u 240-oj nedelji su bili dostupni za 331/489 pacijenata koji su ostali u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 (videti tabelu 6). Devedeset pet procenata (225/237) pacijenata bez ciroze na početku i 99% (93/94) pacijenata sa cirozom na početku ili nije imalo promene ili je registrovano poboljšanje fibroze (*Ishak* skor fibroze). Od 94 pacijenta sa cirozom na početku (*Ishak* skor fibroze 5-6), kod 26% (24) nije registrovana promena *Ishak* skora fibroze, a kod 72% (68) je registrovana regresija ciroze do 240-e nedelje uz smanjenje *Ishak* skora fibroze od najmanje 2 poena.

**Tabela 6: Histološki odgovor (%) kod kompenzovanih HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata u 240-oj nedelji u poređenju sa početnim nalazom**

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAG negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAG pozitivni)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histološka reakcija <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populacija korišćena za histološku analizu je uključivala samo pacijente sa dostupnim podacima o biopsiji jetre (nedostatak podataka = isključenje) do 240-e nedelje. Reakcija nakon uključivanja emtricitabina je isključena (ukupno 17 pacijenata u oba ispitivanja).

<sup>b</sup> Poboljšanje *Knodell* nekroinflamatornog skora od najmanje 2 poena bez pogoršanja u *Knodell* skoru fibroze.

<sup>c</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega sledi do 192 nedelje otvorenog ispitivanja.

<sup>d</sup> 48 dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi do 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

#### *Iskustva sa pacijentima sa HIV koinfekcijom i prethodnim iskustvom sa lamivudinom*

U randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slepoj 48-nedeljnoj studiji sa 245 mg tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i hroničnim hepatitisom B, koji su prethodno primali lamivudin (studija ACTG 5127), na početku, prosečne vrednosti HBV DNK u serumu kod pacijenata koji su randomizovani u grupi sa tenofovirom bile su 9,45 log<sub>10</sub> kopija/mL (n=27). Terapija sa tenofoviridizoproksilom, 245 mg, povezana je sa prosečnom promenom u vrednostima HBV DNK u serumu u odnosu na početnu vrednost, kod pacijenata za koje postoje 48-nedeljni podaci od -5,74 log<sub>10</sub> kopija/mL (n=18). Dodatno, 61% pacijenata su imali normalizovanu vrednost ALT-a u 48. nedelji.

#### *Iskustvo kod pacijenata sa perzistentnom replikacijom virusa (ispitivanje GS-US-174-0106)*

Efikasnost i bezbednost 245 mg tenofoviridizoproksila ili 245 mg tenofoviridizoproksila u kombinaciji sa 200 mg emtricitabina procenjivani su u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (studija GS-US-174-0106), kod HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih odraslih pacijenata koji su imali perzistentnu viremiju (HBV DNK ≥ 1000 kopija/mL) za vreme terapije adefovirdipivoksilom, 10 mg, tokom više od 24 nedelje. Na početku, 57% pacijenata randomizovano je na tenofoviridizoproksil u odnosu na 60% pacijenata randomizovanih na emtricitabin u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom, a koji su bili prethodno lečeni lamivudinom. Ukupno, u 24-toj nedelji: terapija sa tenofoviridizoproksilom rezultirala je kod 66% pacijenata (35/53) sa HBV DNK < 400 kopija/mL (< 69 IU/mL) u odnosu na 69% (36/52) pacijenata lečenih emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom (p=0,672). Dodatno, 55% (29/53) pacijenata koji su bili lečeni tenofoviridizoproksilom imalo je vrednosti HBV DNK koje nije bilo moguće detektovati (<169 kopija/mL [<29 IU/mL]; limit kvantifikacije *Roche Cobas TaqMan* testa na HBV) u odnosu na 60% (31/52) pacijenata lečenih sa emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom (p=0,504). Poređenje grupa koje su primale terapiju preko 24 nedelje teško je interpretirati jer su istraživači imali mogućnost intenziviranja lečenja u otvoreno ispitivanje sa emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom. Dugoročne studije procene koristi/rizika dvostruke terapije sa emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom kod pacijenata inficiranih samo virusom HBV još traju.

*Iskustva kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre u 48. nedelji (ispitivanje GS-US-174-0108)*

Studija GS-US-174-0108 je randomizovano, dvostruko slepo, aktivno kontrolisano ispitivanje koje procenjuje bezbednost i efikasnost tenofoviridizoproksila (n=45), emtricitabina plus tenofoviridizoproksila (n=45) i entakavira (n=22), kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre. U grupi koja je primala tenofoviridizoproksil, pacijenti su imali srednji CPT (*Child-Turcotte-Pugh* score) skor od 7,2, srednju koncentraciju HBV DNK od 5,8 log<sub>10</sub> kopija/mL i srednju serumsku ALT od 61 jedinica/L na početku. Četrdeset i dva posto (19/45) pacijenata bili su prethodno lečeni sa lamivudinom najmanje tokom prethodnih 6 meseci, 20% (9/45) pacijenata prethodno je lečeno adefovirdipivoksilom i 9 od 45 pacijenata (20%) imalo je na početku mutacije rezistencije na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil.

Koprimarni parametri praćenja bezbednosti bili su prekid zbog neželjenih događaja i potvrđenog porasta kreatinina u serumu od  $\geq 0,5$  mg/dL ili potvrđene koncentracije fosfata u serumu od  $< 2$  mg/dL.

Kod pacijenata sa CPT skorom  $\leq 9$ , 74% (29/39) pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom i 94% (33/35) pacijenata u grupi koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil postigli su HBV DNK  $< 400$  kopija/mL nakon 48 nedelja lečenja.

Ukupno gledano, podaci dobijeni iz ove studije suviše su ograničeni da bi se mogli izvući definitivni zaključci o poređenju emtricitabina plus tenofoviridizoproksila u odnosu na tenofoviridizoproksil (videti Tabelu 7).

**Tabela 7. Parametri bezbednosti i efikasnosti kod dekompenzovanih pacijenata u 48 nedelji**

	<b>Studija 174-0108</b>		
Parametar	Tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n = 22
<b>Neuspeh u podnošljivosti (trajan prekid primene ispitivanog leka usled pojave neželjenih dejstava)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potvrđeni porast serumskog kreatinina <math>\geq 0,5</math> mg/dL u odnosu na početne vrednosti ili potvrđene vrednosti serumskih fosfata od <math>&lt; 2</math> mg/dL</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>HBV DNK n (%) <math>&lt; 400</math> kopija/mL</b> n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>ALT n (%) Normalni ALT</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>Smanjenje od <math>\geq 2</math> poena CPT u odnosu na početne vrednosti</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Srednja promena CPT skora u odnosu na početne vrednosti</b>	-0,8	-0,9	-1,3

<b>Srednja promena u rezultatu MELD u odnosu na početne vrednosti</b>	-1,8	-2,3	-2,6
---	------	------	------

<sup>a</sup> p-vrednost koja upoređuje grupe koje primaju kombinovane lekove koji sadrže tenofovir u odnosu na grupu koja prima entekavir = 0,622,

<sup>b</sup> p-vrednost koja upoređuje grupe koje primaju kombinovane lekove koji sadrže tenofovir u odnosu na grupu koja prima entekavir =1,000.

#### *Iskustva nakon 48 nedelja u ispitivanju GS-US-174-0108*

Analiza podataka o ispitanicima koji nisu dovršili ispitivanje/promeni terapije = neuspeh, 50% (21/42) pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil, 76% (28/37) pacijenata koji su primali emtricitabin kombinovan sa tenofoviridizoproksilom i 52% (11/21) pacijenata koji su primali entekavir postiglo je HBV DNK < 400 kopija/mL u 168. nedelji.

#### *Iskustva pacijenata sa HBV-om rezistentnim na lamivudin u 240. nedelji (ispitivanje GS-US-174-0121)*

Efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila, 245 mg, je procenjivana u randomizovanom dvostruko slepom ispitivanju (GS-US-174-0121) kod HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih pacijenata (n = 280) sa kompenzovanom bolešću jetre, viremijom (HBV DNK  $\geq$  1000 IU/mL) i genotipskim dokazima o rezistentnosti na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo pet pacijenata je imalo mutacije povezane sa rezistencijom na adefovir na početku. Sto četrdeset jedan odrasli pacijent je randomizovan za lečenje tenofoviridizoproksilom, a 139 odraslih pacijenata je randomizovano za lečenje kombinacijom emtricitabin i tenofoviridizoproksil. Početni demografski podaci su bili slični u te dve grupe: pri početnom pregledu, 52,5% pacijenata je bilo HBeAg negativno, 47,5% je bilo HBeAg pozitivno, srednja vrednost nivoa HBV DNK je bila 6,5 log<sub>10</sub> kopija/mL, a srednja vrednost ALT-a je bila 79 U/L, tim redosledom.

Nakon 240 nedelja lečenja, 117 od 141 pacijenata (83%) randomizovanih za lečenje tenofoviridizoproksilom je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL, a 51 od 79 pacijenata (65%) je imalo normalizaciju ALT-a.

Nakon 240 nedelja lečenja kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila, 115 od 139 pacijenata (83%) je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL, a 59 od 83 pacijenata (71%) je imalo normalizaciju ALT-a.

Među HBeAg pozitivnim pacijentima randomizovanim za lečenje tenofoviridizoproksilom, kod 16 od 65 pacijenata (25%) došlo je do nestanka HBeAg, a kod 8 od 65 pacijenata (12%) je došlo do anti-HBe serokonverzije do 240. nedelje. Kod HBeAg pozitivnih pacijenata randomizovanih za lečenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila, kod 13 od 68 pacijenata (19%) došlo je do nestanka HBeAg, a kod 7 od 68 pacijenata (10%) došlo je do anti-HBe serokonverzije do 240. nedelje. Kod dva pacijenta randomizovanih za lečenje tenofoviridizoproksilom došlo je do nestanka HBsAg, ali ne i serokonverzije u anti-HBs-At do 240. nedelje. Kod pet pacijenta randomizovanih za lečenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila došlo je do nestanka HBsAg sa 2 od 5 pacijenata koji su imali serokonverziju u anti-HBs.

#### *Klinička rezistencija*

Četiri stotine dvadeset šest HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n=250) i HBeAg pozitivnih pacijenata (GS-US-174-0103, n=176) koji su početno randomizovani u grupu dvostruko slepog ispitivanja tenofoviridizoproksila, a zatim prebačeni na otvoreno ispitivanje sa tenofoviridizoproksilom podvrgnuto je proceni promena u genotipu enzima HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procenom genotipa koje su sprovedene kod svih pacijenata sa vrednostima HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji (n=39), 96. nedelji (n=24), 144. nedelji (n=6), 192. nedelji (n=5), 240. nedelji (n=4), 288. nedelji (n=6) i 384 (n=2) koji su primali samo tenofoviridizoproksil, nisu zabeležene mutacije povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

Dve stotine petnaest HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) pacijenata početno randomizovanih u grupu za dvostruko slepo ispitivanje sa adefovirdipivoksilom, a zatim prebačenih na otvoreno ispitivanje sa tenofoviridizoproksilom, podvrgnuto je proceni promena u genotipu enzima HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procene genotipa koje su sprovedene kod svih pacijenata sa vrednostima HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji (n = 16), 96. (n

= 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. (n = 2) nedelji koji su primali samo tenofovir dizoproksil, nisu pokazale mutacije povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U studiji GS-US-174-0108, 45 pacijenata (uključujući 9 pacijenata sa mutacijama rezistencije na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil na početku) primalo je tenofovir dizoproksil do 168 nedelja. Genotipski podaci iz uparenih podataka na početku lečenja i izolati HBV-a iz lečenja bili su dostupni za 6/8 pacijenata sa HBV/DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji. U tim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil. Genotipska analiza je obavljena kod 5 pacijenata iz grupe lečene tenofovir dizoproksilom nakon 48. nedelje. Ni kod jednog ispitanika nije identifikovana supstitucija aminokiselina povezana sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0121, 141 pacijent sa supstitucijama rezistencije na lamivudin na početku, primao je tenofovir dizoproksil u periodu do 240 nedelja. Kumulativno, bilo je 4 pacijenta koji su imali viralne epizode (HVB DNK > 400 kopija/mL) u poslednjoj vremenskoj tački lečenja tenofovir dizoproksil. Među njima, podaci o sekvenci iz uparenih izolata HVB na početku i tokom terapije bili su dostupni za 2 od 4 pacijenta. U ovim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0115), 52 pacijenta (uključujući 6 pacijenata sa mutacijama povezanim sa rezistencijom na lamivudin, na početku) je primilo na početku zaslepljenu terapiju tenofovir dizoproksilom u trajanju od najviše 72 nedelje, a zatim je 51/52 pacijenata prebačeno na otvoreno ispitivanje sa tenofovir dizoproksilom (tenofovir dizoproksil - tenofovir dizoproksil grupa). Genotipske procene su obavljene kod svih pacijenata sa HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji (n = 6), 72. nedelji (n = 5), 96. nedelji (n = 4), 144. nedelji (n = 2), i 192. nedelji (n = 3). 54 pacijenta (uključujući 2 pacijenta sa rezistencijom na lamivudine na početku) primali su na početku zaslepljenu placebo terapiju tokom 72 nedelje, a 52/54 pacijenata su nastavili primenu tenofovir dizoproksila (PLB- tenofovir dizoproksil grupa). Genotipske procene su obavljene kod svih pacijenata u okviru grupe sa HVB DNK > 400 kopija/mL u nedelji 96. (n = 17), nedelji 144. (n = 7), i nedelji 192. (n = 8). U tim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U pedijatrijskoj studiji (GS-US-174-0144) genotipski podaci iz uparenih izolata HVB na početku i tokom terapije pacijenata koji su primali slepe probe tenofovir dizoproksila su bili dostupni za 9 do 10 pacijenata tokom 48 nedelje koji su imali HVB DNA u plazmi > 400 kopija/mL. Genotipski podaci iz uparenih izolata na početku i tokom terapije HVB izolata od pacijenata koji su bili prebačeni na otvorenu studiju sa tenofovir dizoproksil sa slepe probe tenofovir dizoproksila (tenofovir dizoproksil - tenofovir dizoproksil grupa) ili sa placebo (PLB- tenofovir dizoproksil grupa) nakon najmanje 48 nedelja slepe probe su bili dostupni za 12 od 16 pacijenata u nedelji 96, 4 od 6 pacijenata u nedelji 144 i 4 od 4 pacijentata u nedelji 192 koji su imali HVB DNA u plazmi > 400 kopija/mL. Nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksi u tim izolatima do 48, 96, 144 ili 192 nedelje.

#### Pedijatrijska populacija

HIV-1: U studiji GS-US-104-0321, 87 pacijenata sa infekcijom virusom HIV-1 koji su prethodno lečeni, uzrasta od 12 do < 18 godina bili su lečeni tenofovir dizoproksilom (n=45) ili placebo (n=42) u kombinaciji sa optimizovanim pozadinskim režimom lečenja (engl. *optimized background regimen*, OBR) tokom 48 nedelja. Usled ograničenja ispitivanja, korist upotrebe tenofovir dizoproksila u odnosu na placebo nije prikazana na osnovu vrednosti HIV-1 RNK u plazmi u 24. nedelji. Ipak, očekuje se da će se ova korist prikazati kod adolescenata, na osnovu ekstrapolacije podataka prikupljenih za odrasle pacijente i komparativnih farmakokinetičkih podataka (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata koji su primili terapiju tenofovir dizoproksilom ili placebo, srednji BMD-Z skor lumbalnog dela kičme iznosio je -1,004 odnosno -0,809, a srednji ukupni telesni BMD-Z skor bio je -0,866 i -0,584 na početku. Srednje promene u 48. nedelji (na kraju dvostruko slepe faze) iznosile su -0,215 i -0,165 u BMD-Z skora za lumbalni deo kičme te -0,254 i -0,179 za ukupni BMD-Z skor za grupe koje su primale tenofovir dizoproksil odnosno placebo. Srednja stopa porasta BMD-a bila je manja u grupi koja je primala tenofovir dizoproksil u poređenju sa grupom koja je primala placebo. U 48. nedelji šest adolescenata u grupi

koja je primala tenofoviridizoproksil i jedan adolescent u grupi koja je primala placebo imali su značajan gubitak BMD-a lumbalnog dela kičme (definisan kao gubitak veći od 4%). Kod 28 pacijenata koji su tokom 96 nedelja primali terapiju tenofoviridizoproksilom, BMD-Z skor pao je za -0,341 za lumbalni deo kičme i -0,458 za celo telo.

U studiji GS-US-104-0352, 97 pacijenata koji su primali terapiju, uzrasta od 2 do 12 godina sa stabilnom, virološkom supresijom na terapijskim režimima koji sadrže stavudin ili zidovudin, bili su randomizovani na taj način da se ili zameni stavudin ili zidovudin sa tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili da nastave njihov započeti režim (n = 49) tokom 48 nedelja. U 48. nedelji, 83% pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 92% pacijenata u grupi koja je primala stavudin ili zidovudin je imalo HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/mL. Razlika u udelu pacijenata kod kojih se zadržalo < 400 kopija/mL u 48. nedelji je posledica većeg broja odustajanja u grupi koja je bila na terapiji tenofoviridizoproksilom. Kada se isključe podaci koji nedostaju, 91% pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 94% pacijenata koja je primala stavudin ili zidovudin je imalo HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/mL u 48. nedelji.

Redukcija BMD je prijavljena kod pedijatrijskih pacijenata. Kod pacijenata koji su primili terapiju sa tenofoviridizoproksilom, ili stavudinom ili zidovudinom, srednji BMD-Z skor lumbalnog dela kičme iznosio je -1,034 odnosno -0,498, a srednji ukupni telesni BMD-Z skor bio je -0,471 i -0,386 na početku. Srednje promene u 48. nedelji (na kraju randomizovane faze) iznosile su 0,032 i 0,087 u BMD-Z skor za lumbalni deo kičme i -0,184 i -0,027 za ukupni BMD-Z skor za grupe koje su primale tenofoviridizoproksil odnosno stavudin ili zidovudin. Srednja stopa porasta koštane mase lumbalnog dela kičme u 48. nedelji bila je slična u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u poređenju sa grupom koja je primala stavudin ili zidovudin. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u odnosu na grupu koja je primala stavudin ili zidovudin. U 48. nedelji jedan pacijent koji je primao tenofoviridizoproksil je imao značajan gubitak BMD-a lumbalnog dela kičme (definisan kao gubitak veći od 4%), dok u grupi koja je primala stavudin ili zidovudin do ovoga nije došlo. Kod 64 pacijenata koji su tokom 96 nedelja primali terapiju tenofoviridizoproksilom, BMD-Z skor pao je za -0,012 za lumbalni deo kičme i -0,338 za celo telo. BMD -Z skor nije bio prilagođen u odnosu na telesnu visinu i masu.

U studiji GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) koji su primali tenofoviridizoproksil je prekinulo terapiju zbog renalnih neželjenih reakcija. 5 pacijenata (5,6%) je imalo laboratorijske nalaze koji su bili u klinički u skladu sa renalnom tubulopatijom, od kojih je 4 prekinulo terapiju sa tenofoviridizoproksilom (medijana vremena izlaganja izlaganja tenofoviridizoproksilu je 331 nedelja).

*Hronični hepatitis B:* Kod ispitivanja GS-US-174-0115, 106 HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata uzrasta 12 do < 18 godina sa hroničnom infekcijom HBV-om [HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL, povišene vrednosti ALT ( $\geq 2$  x gornja granica referentnih vrednosti, *ULN*) u serumu ili povišene vrednosti ALT u serumu u poslednja 24 meseca, u anamnezi] lečeni su tenofoviridizoproksilom, 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) u trajanju od 72 nedelje. Morao je da bude ispunjen kriterijum da pacijenti nisu ranije lečeni tenofoviridizoproksilom, ali su mogli da primaju terapiju zasnovanu na interferonu (> 6 meseci pre pregleda) ili neku drugu oralnu anti-HBV nukleozidnu/nukleotidnu terapiju koja ne sadrži tenofoviridizoproksil (> 16 nedelja pre pregleda). U 72. nedelji, ukupno 88% (46/52) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 0% (0/54) u grupi koja je primala placebo imalo je HBV DNK < 400 kopija/mL. Sedamdeset četiri procenta (26/35) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil je imala normalizovanu vrednost ALT-a u 72. nedelji u odnosu na 31% (13/42) u grupi koja je primala placebo. Reakcija na lečenje tenofoviridizoproksilom je bila uporediva kod pacijenata koji nisu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju (n = 20) i pacijenata koji jesu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju (n = 32), uključujući i pacijente sa rezistencijom na lamivudin (n = 6). Devedeset pet procenata pacijenata koji nisu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju, 84% pacijenata koji su ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju i 83% pacijenata sa rezistencijom na lamivudin su postigli HBV DNK < 400 kopija/mL u 72. nedelji. Trideset jedan od 32 pacijenta koji su ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju je ranije imao iskustva sa lamivudinom. U 72. nedelji, 96% (27/28) pacijenata čiji je imunski sistem aktivan (HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL, ALT u serumu > 1,5 x *ULN*) u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom i 0% (0/32) pacijenata u grupi koja je primala placebo je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL. Sedamdeset pet procenata (21/28) pacijenata čiji je imunski sistem aktivan u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom je imalo normalan ALT u 72. nedelji u poređenju sa 34% (11/32) u grupi koja je primala placebo.

Nakon 72 nedelje zaslepljene randomizovane terapije, svaki ispitanik je mogao da bude prebačen na otvorenu terapiju do 192 nedelje. Nakon 72 nedelje, virološka supresija je održana kod ispitanika koji primaju dvostruko slepu terapiju tenofoviridizoproksilom nakon koje je usledila otvorena terapija tenofoviridizoproksilom (tenofoviridizoproksil - tenofoviridizoproksil grupa): 86,5% (45/52) ispitanika u tenofoviridizoproksil - tenofoviridizoproksil grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL u 192. nedelji. Među ispitanicima koji su primali placebo tokom dvostruko slepog perioda ispitivanja, udeo ispitanika sa HBV DNK < 400 kopija/mL naglo je porastao nakon započinjanja otvorene terapije tenofoviridizoproksil (PLB-TDF grupa): 74,1% (40/54) ispitanika a u PLB- tenofoviridizoproksil grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL u 192. nedelji. Udeo ispitanika sa ALT normalizacijom u 192. nedelji u tenofoviridizoproksil - tenofoviridizoproksil grupi je bila 75,8% (25/33) među onima koji su bili HBeAg pozitivni na početku terapije i 100% (2 od 2 ispitanika) među onima koji su bili HBeAg negativni na početku. Slični procenti ispitanika u tenofoviridizoproksil - tenofoviridizoproksil i PLB - tenofoviridizoproksil grupama (37,5% i 41,7%, tim redosledom) doživeli su serokonverziju u anti-HBe tokom 192. nedelje.

Podaci o mineralnoj gustini kostiju (BMD) iz studije GS-US-174-0115 su zbirno predstavljeni u tabeli 8:

**Tabela 8. Ispitivanje mineralne gustine kostiju na početku, tokom 72. nedelje i 192. nedelje**

	Početak terapije		72. nedelja		192. nedelja	
	Tenofoviridizoproksil - Tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil	Tenofoviridizoproksil - Tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil	Tenofoviridizoproksil - Tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil
Srednja vrednost BMD-Z skora <sup>a</sup> (SD) lumbalnog dela kičme	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Promena srednje vrednosti BMD-Z skora <sup>a</sup> (SD) lumbalnog dela kičme od početka terapije	n/p	n/p	-0,06 (0,320)	-0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Srednja vrednost BMD-Z skora <sup>a</sup> (SD) za celo telo	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Promena srednje vrednosti BMD-Z skora <sup>a</sup> (SD) za celo telo od početka terapije	n/p	n/p	-0,16 (0,355)	-0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD lumbalnog dela kičme od najmanje 6% <sup>b</sup>	n/p	n/p	1,9% (1 ispitanik)	0%	3,8% (2 ispitanika)	3,7% (2 ispitanika)

Smanjen je BMD celog tela od najmanje 6% <sup>b</sup>	n/p	n/p	0%	0%	0%	1,9% (1 ispitanik)
Povećanje srednje vrednosti BMD-a lumbalnog dela kičme u %	n/p	n/p	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Povećanje srednje vrednosti BMD-a celog tela u %	n/p	n/p	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/p – nije primenjivo

<sup>a</sup> BMD Z skor nije prilagođen u odnosu na telesnu visinu i masu

<sup>b</sup> Primarni parameter praćenja bezbednosti u 72. nedelji

U studiji GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina, sa hroničnim hepatitisom B lečeni su tenofoviridizoproksilom u dozi od 6,5 mg/kg do maksimalne doze od 245 mg (n = 60) ili placebo (n = 29) jednom dnevno tokom 48 nedelja. Ispitanici nisu smeli da budu prethodno lečeni tenofoviridizoproksilom, a na skriningu su morali da imaju vrednosti HBV DNK > 105 kopija/mL (~ 4,2 log<sub>10</sub> i.j./mL) i ALT u serumu > 1,5 × gornja granica referentnih vrednosti (ULN). U 48. nedelji, 77% (46 od 60) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 7% (2 od 29) pacijenata u placebo grupi imalo je vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL). Šezdeset šest procenata (38 od 58) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil imala je normalizovanu vrednost ALT u 48. nedelji, u poređenju sa 15% (4 od 27) pacijenata u placebo grupi. Dvadeset pet procenata (14 od 56) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 24% (7 od 29) pacijenata u placebo grupi postiglo je HBeAg serokonverziju u 48. nedelji.

Odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom bio je uporediv kod prethodno nelečenih i prethodno lečenih ovim lekom, sa 76% (38/50) prethodno nelečenih i 80% (8/10) prethodno lečenih ispitanika koji su postigli vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u 48. nedelji. Odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom takođe je bio sličan kod ispitanika koji su bili HBeAg negativni u poređenju sa onima koji su bili HBeAg pozitivni na početku sa 77% (43/56) HBeAg pozitivnih i 75,0% (3/4) HBeAg negativnih ispitanika koji su postigli vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u 48. nedelji. Distribucija HBV genotipova na početku ispitivanja bila je slična u tenofoviridizoproksil grupi i placebo grupi. Većina ispitanika imala je genotip C (43,8%) ili D (41,6%) uz manju i sličnu učestalost genotipova A i B (6,7% svaki). Samo 1 ispitanik randomizovan u grupu koja prima tenofoviridizoproksil je imao genotip E na početku. Generalno, odgovori na terapiju tenofoviridizoproksilom bili su slični za genotipove A, B, C i E (75-100% ispitanika je postiglo vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u 48. nedelji) sa manjom stopom odgovora kod ispitanika sa infekcijom genotipa D (55%).

Nakon najmanje 48 nedelja slepog, randomizovanog ispitivanja, svaki ispitanik je mogao da se prevede na otvorenu terapiju tenofoviridizoproksilom do 192. nedelje. Nakon nedelje 48, virološka supresija se održavala kod ispitanika koji su primali dvostuko slepo tenofoviridizoproksil nakon čega je sledila otvorena terapija tenofoviridizoproksilom (TDF-TDF grupa): 83,3% (50/60) ispitanika u grupi TDF-TDF je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u nedelji 192. Među ispitanicima koji su primali placebo tokom dvostruko slepog perioda, procenat ispitanika sa HBV DNK < 400 kopija/mL naglo se povećao nakon primanja otvorene terapije sa TDF (PLB-TDF grupa): 62,1% (18/29) ispitanika u Placebo-Tenofoviridizoproksil (PLB-TDF) grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL u nedelji 192. Procenat ispitanika sa normalizovanim ALT u nedelji 192 u TDF-TDF i PLB-TDF grupama je bio 79,3%, odnosno 59,3% (bazirano na centralnim laboratorijskim parametrima). Sličan procenat ispitanika u TDF-TDF i PLB-TDF grupama (33,9% odnosno 34,5%) je imao serokonverziju HBeAg do 192. nedelje. Ni jedan ispitanik iz obe grupe nije imao serokonverziju HBsAg do nedelje 192. Procenat odgovora na tretman u nedelji 192 održavao se za sve

genotipove A, B i C (80-100%) u TDF-TDF grupi. U nedelji 192, i dalje je zapažan slabiji odgovor kod ispitanika sa infekcijom genotipom D (77%), ali sa poboljšanjem u poređnju sa rezultatima nedelje 48 (55%).

Podaci o mineralnoj gustini kostiju (BMD) iz studije GS-US-174-0144 rezimirani su u Tabeli 9:

Tabela 9: Procena mineralne gustine kostiju na početku ispitivanja, u 48. i 192 nedelji

	Početak terapije		48. nedelja		192. nedelja	
	Tenofovirdizoproksil	Placebo	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Srednja vrednost (SD) BMD Z-skora lumbalnog dela kičme <sup>a</sup>	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,234)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Promena srednje vrednosti (SD) BMD Z-skora lumbalnog dela kičme u odnosu na početak studije	NP	NP	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Srednja vrednost (SD) BMD Z-skora celog tela	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Promena srednje vrednosti (SD) BMD Z-skora celog tela u odnosu na početak studije	NP	NP	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativno smanjenje BMD lumbalnog dela kičme od najmanje 4% <sup>a</sup>	NP	NP	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kumulativno smanjenje BMD celog tela od najmanje 4% <sup>a</sup>	NP	NP	6,7%	0%	6,7%	0%
Srednje povećanje BMD lumbalnog dela kičme u %	NP	NP	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Srednje povećanje BMD celog tela u %	NP	NP	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NP = nije primenjivo

<sup>a</sup> Nisu bili prisutni subjekti sa smanjenjem  $\geq 4\%$  BMD nakon 48 nedelje

Evropska agencija za lekove je odložila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja za tenofovir dizoprosil u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju HIV-a i hroničnog hepatitisa B (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Tenofovir dizoprosil je estarski prolek rastvorljiv u vodi koji se *in vivo* brzo konvertuje u tenofovir i formaldehid.

Tenofovir se intracelularno konvertuje u tenofovir-monofosfat i u aktivnu komponentu tenofovir-difosfat.

### Resorpcija:

Nakon oralne primene tenofovir dizoprosila kod pacijenata inficiranih virusom HIV, tenofovir dizoprosil se brzo resorbuje i konvertuje u tenofovir. Primena višestrukih doza tenofovir dizoprosila sa obrokom kod pacijenata inficiranih virusom HIV dovela je do srednjih vrednosti (%CV) za  $C_{max}$ , PIK i  $C_{min}$  tenofovira od 326 (36,6%) nanograma/mL, 3,324 (41,2%) nanograma·h/mL i 64,4 (39,4%) nanograma/mL, tim redosledom. Maksimalne koncentracije tenofovira su zabeležene u serumu u okviru jednog časa od doziranja pri gladovanju i u okviru dva časa pri uzimanju sa hranom. Oralna biološka raspoloživost tenofovira iz tenofovir dizoprosila kod pacijenata pri uslovima gladovanja je bila približno 25%. Primena tenofovir dizoprosila sa obrokom sa visokim sadržajem masti pojačala je oralnu biološku raspoloživost, sa povišenjem PIK za tenofovir za približno 40% i sa povišenjem  $C_{max}$  za približno 14%. Nakon prve doze tenofovir dizoprosila uzete nakon obroka, kod pacijenata je medijana  $C_{max}$  u serumu bila u opsegu između 213 i 375 nanograma/mL. Ipak, primena tenofovir dizoprosila sa lakim obrokom nije imala značajne efekte na farmakokinetiku tenofovira.

### Distribucija:

Ocenjeno je da je volumen distribucije tenofovira pri ravnotežnom stanju nakon intravenske primene približno 800 mL/kg. Nakon oralne primene tenofovir dizoprosila, tenofovir se distribuira u većinu tkiva pri čemu su najviše koncentracije dostižu u bubregu, jetri i crevnom sadržaju (pretklinička ispitivanja). *In vitro* vezivanje tenofovira za proteine plazme ili seruma je bilo manje od 0,7 odnosno 7,2%, pri opsegu koncentracije tenofovira od 0,01 do 25 mikrograma/mL.

### Biotransformacija:

*In vitro* ispitivanjima je utvrđeno da ni tenofovir dizoprosil ni tenofovir ne predstavljaju substrat za enzime CYP450. Pored toga, pri značajno višim koncentracijama (približno 300 puta) od onih zapaženih *in vivo*, tenofovir nije dovodio do inhibicije *in vitro* metabolizam lekova posredovan bilo kojim od osnovnih humanih izoformi CYP450 koje su uključene u biotransformaciju lekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ili CYP1A1/2). Tenofovir dizoprosil pri koncentraciji od 100 mikromola/L nije imao uticaj na bilo koju od izoformi CYP450, osim CYP1A1/2, gde je primećeno malo (6%) ali statistički značajno smanjenje metabolizma supstrata CYP1A1/2. Na osnovu ovih podataka, nije verovatno da će se dogoditi klinički značajne interakcije koje uključuju tenofovir dizoprosil i lekove koji se metabolišu pomoću CYP450.

### Eliminacija:

Tenofovir se primarno izlučuje preko bubrega, kako filtracijom, tako i aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemu se nakon intravenske primene približno 70-80% doze izluči urinom u nepromenjenom obliku. Ocenjeno je da je ukupni klirens približno 230 mL/h/kg (približno 300 mL/min). Ocenjeno je da je bubrežni klirens približno 160 mL/h/kg (približno 210 mL/min), što premašuje stopu glomerularne filtracije. Ovo ukazuje na to da je aktivna tubularna sekrecija važan deo eliminacije tenofovira. Nakon oralne primene, terminalno poluvreme eliminacije tenofovira je približno od 12 do 18 sati.

Ispitivanjima je utvrđeno da je put aktivne tubularne sekrecije tenofovira influks u proksimalne tubularne ćelije putem humanih transportera organskih anjona (hOAT) 1 i 3 i efluks u urin putem proteina 4 višestruko rezistentnog na lekove (engl. *multidrug resistant protein 4*, MRP 4).

#### Linearnost/nelinearnost:

Farmakokinetika tenofovira je bila nezavisna od doze tenofoviridizoproksila u okviru opsega doze od 75 do 600 mg i nije bila pod uticajem ponovljenih doziranja pri bilo kom nivou doze.

#### Starost:

Nisu sprovedena farmakokinetička ispitivanja kod starijih pacijenata (iznad 65 godina),

#### Pol:

Ograničeni podaci o farmakokinetici tenofovira kod žena ukazuju na odsustvo uticaja pola.

#### Etničke grupe:

Farmakokinetika nije specifično ispitivana u različitim etničkim grupama.

#### Pedijatrijska populacija

*HIV-1:* Farmakokinetika tenofovira u ravnotežnom stanju procenjena je kod 8 adolescentnih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 (uzrasta 12 do < 18 godina) telesne mase  $\geq 35$  kg. Srednja ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  i  $PIK_{tau}$  iznose  $0,38 \pm 0,13$  mikrograma/mL odnosno  $3,39 \pm 1,22$  mikrograma·h/mL. Izloženost tenofovirusu koja je postignuta kod adolescentnih pacijenata koji su primali oralne dnevne doze 245 mg tenofoviridizoproksila bila je slična izloženosti koje su postignute kod odraslih pacijenata koji su primali jednom dnevno dozu od 245 mg tenofoviridizoproksila.

*Hronični hepatitis B:* Izloženost tenofovirusu u ravnotežnom stanju kod adolescenata inficiranih virusom HBV-a (uzrasta od 12 do < 18 godina) koji su oralno primali dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg je bilo slično izloženosti postignutoj kod odraslih pacijenata koji su dobijali dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg.

Kod dece mlađe od 12 godina ili one sa oštećenjem funkcije bubrega nisu sprovedena farmakokinetička ispitivanja tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg.

#### Oštećenje funkcije bubrega:

Farmakokinetički parametri tenofovira su određivani nakon oralne primene pojedinačne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg kod 40 odraslih pacijenata koji nisu bili inficirani virusom HIV i HBV-om sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega koje je bilo definisano na osnovu početnog klirensa kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je CrCl  $>80$  mL/min; blago CrCl=50-79 mL/min; umereno CrCl=30-49 mL/min i teško sa CrCl=10-29 mL/min). U poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom, srednja izloženost tenofovirusu (%CV) se povećala sa 2185 (12%) nanograma·h/mL kod ispitanika sa CrCl  $>80$  mL/min na 3064 (30%) nanograma·h/mL, 6009 (42%) nanograma·h/mL odnosno 15985 (45%) nanograma·h/mL kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Očekuje se da preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, sa produženim intervalom između doza, rezultiraju povišenim koncentracijama u plazmi i nižim vrednostima  $C_{min}$  kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Kliničke implikacije nisu poznate.

Kod pacijenata u terminalnoj fazi oboljenja bubrega (ESRD) (CrCl  $<10$  mL/min) koji zahtevaju hemodijalizu, između dijaliza su koncentracije tenofovira značajno rasle tokom 48 sati, postizujući srednju vrednost  $C_{max}$  od 1,032 nanograma/mL i srednju  $PIK_{0-48h}$  od 42,857 nanograma·h/mL.

Preporučuje se da se interval između doza za tenofoviridizoproksil od 245 mg modifikuje kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina  $<50$  mL/min ili kod pacijenata koji već imaju ESRD i koji zahtevaju hemodijalizu (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika tenofovira kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi sa klirensom kreatinina  $<10$  mL/min i kod pacijenata sa ESRD koji se leče pomoću peritonealne ili drugih vrsta dijalize, nije ispitivana.

Farmakokinetika tenofovira kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije ispitivana. Ne postoje podaci na osnovu kojih se može preporučiti doziranje (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre:

Pojedinačna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila je primenjena kod odraslih pacijenata koji nisu inficirani virusom HIV ili HBV-om, sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre na osnovu *Child-Pugh-Turcotte*-ove (CPT) klasifikacije. Farmakokinetika tenofovira nije bila značajnije izmenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, što ukazuje na to da kod ovih ispitanika prilagođavanje doze nije potrebno. Srednje vrednosti (%CV),  $C_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$  za tenofovir su bile 223 (34,8%) nanograma/mL odnosno 2050 (50,8%) nanograma·h/mL, kod zdravih ispitanika, 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 pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### Intracelularna farmakokinetika:

Utvrđeno je da je u neproliferišućim humanim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC), poluživot tenofovir-difosfata bio približno 50 sati, pri čemu je poluživot u PBMC stimulisanim fitohemaglutininom bio približno 10 sati.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinička ispitivanja bezbednosne farmakologije ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza sprovedenih na pacovima, psima i majmunima pri nivoima ekspozicije višim ili jednakim kliničkim nivoima ekspozicije, a sa mogućim značajem za kliničku primenu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti kao i smanjenje koncentracija fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostikovana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustina kostiju (BMD) (kod pacova i pasa). Kod mladih odraslih pacova i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi  $\geq 5$  puta od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost na kosti pojavila se kod mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja ( $\geq 40$  puta veća izloženost nego kod ljudi). 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.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdanu rezultate u jednom soju upotrebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima pacova. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Ispitivanja karcinogenosti peroralne primene kod pacova i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori verovatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazala uticaj na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Aktivna supstanca tenofovirdizoproksil i njeni glavni metaboliti su postojani u životnoj sredini.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna;

Laktoza, monohidrat;

Hidroksipropilceluloza, nisko supstituisana;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

*Film obloga:*  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Titan-dioksid (E 171);  
Triacetin;  
Indigo carmine aluminijum lake (E 132).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

Samo za boce:  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 90 dana.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) zatvorena sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem za decu i zaštitnom Al folijom. Boca sadrži silika-gel u posebnom HDPE kontejneru. U boci se nalazi 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca (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 medicinskog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

VIATRIS HEALTHCARE D.O.O., Beograd - Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 115a

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-00017-23-002

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

Datum prve dozvole: 31.05.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.12.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2023.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00191-2023-8-003 od 14.12.2023.