

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Gilestra®, film tableta, 245 mg
Pakovanje: boca plastična, 1 x 30 film tableta

Proizvođač: **REMEDICA LTD**

Adresa: **Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, Limassol, Kipar**

Podnosilac zahteva: **ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Đorđa Stanojevića 12, Beograd**

1. IME LEKA

Gilestra®; 245 mg; film tableta

INN: tenofovir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofovir dizoprosila (u obliku tenofovir dizoprosil sukcinata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 105mg laktoze.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Svetloplave film tablete oblika badema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Infekcija HIV-1 virusom

Lek Gilestra je indikovano u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima za lečenje odraslih pacijenata inficiranih HIV-1 virusom.

Korist leka Gilestra kod pacijenata inficiranih HIV-1 virusom zasniva se na rezultatima jedne studije na pacijentima koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (treatment naive patients), uključujući pacijente sa visokom koncentracijom virusa (>100.000 kopija/mL) i rezultatima studija u kojima je Gilestra bio dodat stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom triterapiji) kod pacijenata prethodno lečenih antiretrovirusnim lekovima čiji je rani virološki odgovor bio neuspešan (<10.000 kopija/mL, pri čemu je većina pacijenata imala <5.000 kopija/mL).

Lek Gilestra je takođe indikovano za lečenje HIV-1 infekcije kod adolescenata od 12 do 18 godina, kod kojih je zbog NRTI rezistencije ili toksičnosti terapije isključena mogućnost korišćenja lekova prve linije.

Izbor leka Gilestra za lečenje pacijenata sa HIV-1 infekcijom 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 Gilestra je indikovano za lečenje hroničnog hepatitisa B kod odraslih pacijenata sa:

- kompenzovanim oboljenjem jetre sa dokazanom aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim vrednostima serumske alanin-aminotransferaze (ALT) i histološkim nalazom aktivne inflamacije i/ili fibroze (videti odeljak 5.1).
- dokazanom prisustvom lamivudin-rezistentnog hepatitis B virusa (videti odeljke 4.8 i 5.1).
- dekompenzovanim oboljenjem jetre (videti odeljke 4.4, 4.8. i 5.1).

Lek Gilestra je takođe indikovano za lečenje hroničnog hepatitisa B kod adolescenata od 12 do 18 godina sa:

- kompenzovanim oboljenjem jetre i dokazanom imunskom aktivnosti bolesti, npr. aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim vrednostima serumske alanin-aminotransferaze (ALT) i histološkim nalazima aktivne inflamacije i/ili fibroze (videti odeljke 4.4, 4.8. i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Odrasli

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

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

- Kod HBeAg pozitivnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najmanje od 6 do 12 meseci nakon potvrde HBe serokonverzije (gubitak HBeAg i HBV DNK sa detekcijom anti-HBe) ili dok se ne dogodi HBs serokonverzija ili do gubitka efikasnosti (videti odeljak 4.4). Treba redovno pratiti serumsku ALT i nivo HBV DNK nakon prekida terapije kako bi se detektovao bilo koji kasni virusološki relaps.
- Kod HBeAg negativnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati barem do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza izostanka efikasnosti terapije. Kod terapije koja traje preko 2 godine, preporučuje se redovno praćenje kako bi se potvrdilo da nastavak izabrane terapije i dalje odgovara pacijentu.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: Kod adolescenata od 12 do 18 godina, težih od 35 kg, preporučena doza je 245 mg (jedna tableta) jedanput dnevno uzeta oralno sa hranom (videti odeljke 4.8. i 5.1).

Redukovane doze tenofovir dizoproksila se koriste u terapiji HIV-1 inficiranih pedijatrijskih pacijenata od 12-18 godina. Kako je tenofovir dizoproksil dostupan samo u jačini od 245mg njegova primena kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 2 do 12 godina nije preporučena. Neke druge formulacije trebalo bi uzeti u obzir za pomenutu grupu pacijenata.

Efikasnost i bezbednost tenofovir dizoproksil sukcinata kod dece sa HIV-1 infekcijom, mlađe od 2 godine nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Hronični hepatitis B: Kod adolescenata od 12 do 18 godina, težih od 35 kg, preporučena doza je 245 mg (jedna tableta) jedanput dnevno uzeta oralno sa hranom (videti odeljke 4.8. i 5.1). Optimalno trajanje terapije je trenutno nepoznato.

Efikasnost i bezbednost tenofovir dizoproksila kod dece sa hroničnim hepatitisom B, od 2 do 12 godina ili sa telesnom masom manjom od 35kg godine nije ustanovljena. Nema potrebnih podataka.

Propuštena doza

Ukoliko prođe manje od 12 sati od propuštene doze, pacijent bi trebalo da uzme lek uz hranu čim se seti, a zatim da nastavi doziranje po uobičajenom rasporedu. Ukoliko prođe više od 12 sati od propuštene doze, pacijent bi trebalo preskoči tu dozu i da sačeka vreme za sledeću dozu, a zatim da nastavi po uobičajenom rasporedu.

Ukoliko pacijent povrati nakon manje od 1 sata od uzimanja leka, trebalo bi da uzme još jednu tabletu. Ukoliko povrati nakon više od 1 sata od uzimanja leka, nema potrebe za uzimanjem druge tablete.

Posebne populacije

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega Bubrežna insuficijencija: Tenofovir se eliminiše renalnim putem i izloženost tenofoviru je povećana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Odrasli

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti tenofovir dizoproksila kod pacijenata sa umerenom do teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <50 mL/min), a dugotrajna bezbednost nije ispitivana kod pacijenata sa blagom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 50-80 mL/min). Iz tih razloga, kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, tenofovir dizoproksil treba koristiti samo ukoliko se utvrdi da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. **Preporučuje se** podešavanje doznih intervala kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 mL/min.

Pacijenti sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min)

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja idu u prilog doziranja tenofovir dizoproksila jedanput dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega.

Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min)

S obzirom na to da nedostupnost drugih doza i oblika tenofovir dizoproksila, moguće je koristiti tablete od 245 mg u produženim vremenskim intervalima. Primena 245 mg tenofovir dizoproksila svakih 48 časova se preporučuje na osnovu modelovanja farmakokinetičkih podataka za jednu dozu kod ispitanika koji nisu inficirani virusom HIV niti virusom HBV sa različitim stepenima oštećenja bubrega, uključujući i bubrežno oboljenje terminalnog stadijuma koje zahteva hemodijalizu, ali ona nije proverena 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).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) i pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata koji ne mogu da primene niže doze tenofovir dizoproksila, kao i kada ne postoji alternativna jačina, preporučuje se produženo doziranje na sledeći način:

- teška bubrežna insuficijencija: 245 mg tenofovir dizoproksila na svakih 72-96 sati (doziranje dvaput nedeljno)
- pacijenti na hemodijalizi: 245 mg tenofovir dizoproksila na svakih 7 dana nakon završene sesije hemodijalize*

Ova prilagođavanja doze nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju na to da produženi interval između doza nije optimalan i da može dovesti do povišene toksičnosti i moguće neadekvatnog odgovora. Zbog ovoga treba pažljivo pratiti klinički odgovor na terapiju i funkciju bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

*Generalno, doziranje jednom nedeljno uz pretpostavljene tri sesije hemodijalize nedeljno, svaka u trajanju od po 4 časa, ili nakon 12 časova hemodijalize kumulativno.

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

Pedijatrijska populacija

Primena tenofovir dizoproksila se ne preporučuje kod dece sa oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre: Kod pacijenata sa oštećenjem jetre nisu potrebna prilagođavanja doze (videti

odeljke 4.4 i 5.2).

Ukoliko se pacijentima sa hroničnim hepatitisom B, sa ili bez HIV koinfekcije, prekine terapija lekom Gilestra, kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma egzacerbacije hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Način primene

Tablete treba uzimati jednom dnevno, peroralno, sa hranom.

Pod izuzetnim okolnostima, kod pacijenata koji imaju posebne teškoće sa gutanjem, lek se može izmrviti (npr. vrhom kašike) i rastvariti u najmanje 100 mL vode ili soka od pomorandže ili grožđa.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka a navedene su u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Svim pacijentima zaraženim HBV-om treba ponuditi testiranje na HIV antitela pre početka terapije tenofovir dizoproksilom (videti u daljem tekstu *Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B*).

HIV-1: Iako je pokazano da adekvatnom supresijom koncentracije virusa primenom antiretrovirusne terapije, može značajno da se smanji rizik prenosa seksualnim putem, rizik ne može da se zanemari u potpunosti. Potrebno je preduzeti adekvatne mere predostrožnosti u skladu sa odgovarajućim smernicama.

Hronični hepatitis B: Pacijenti se moraju savetovati da nije dokazano da je tenofovir dizoproksil adekvatna prevencija od rizika prenošenja HBV-a drugim osobama preko seksualnog kontakta i kontaminacije krvlju. Mora se nastaviti sa primenom odgovarajućih mera predostrožnosti.

Istovremena primena sa drugim lekovima:

- Lek Gilestra ne treba primenjivati sa bilo kojim drugim farmaceutskim proizvodima koji sadrže tenofovir dizoproksil.
- Lek Gilestra takođe ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.
- Istovremena primena tenofovir dizoproksil sukcinata i didanozina nije preporučljiva.
- Istovremena primena tenofovir dizoproksil i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60% koja može povećati rizik od neželjenih dejstava koja su prouzrokovana didanozinom (videti odeljak 4.5). Prijavljeni su retki slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekada fatalni. Istovremena primena tenofovir dizoproksil sukcinata i didanozina u dozi od 400 mg dnevno bila 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 tenofovir dizoproksil sukcinatom bila je povezana sa izveštajima o visokom stepenu virološkog neuspeha u okviru nekoliko testiranih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.

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 tenofovir dizoproksil bio kombinovan sa lamivudinom i abakavirom, kao i sa lamivudinom i didanozinom po režimu jedanput dnevno.

Uticaj na bubrege i kosti kod odraslih

Uticaj na bubrege

Tenofovir se primarno eliminiše preko bubrega. Bubrežna insuficijencija, oštećenje bubrega, povišeni kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom) su prijavljivani prilikom upotrebe tenofovir dizoproksila u kliničkoj praksi (videti odeljak 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se da se klirens kreatinina izračunava kod svih pacijenata pre početka terapije tenofovir dizoproksilom, kao i da se funkcija bubrega (klirens kreatinina i fosfati u serumu) takođe prate svake četiri nedelje tokom prve godine, a potom na svaka tri do šest meseci, kod pacijenata kod kojih ne postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, treba razmotriti mogućnost češćeg praćenja funkcije bubrega.

Kontrolisanje rada 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 pacijenta koji prima tenofovir dizoproksil, bubrežnu funkciju treba ponovo oceniti u roku od jedne nedelje, uključujući merenje koncentracija glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Treba razmotriti prekid terapije tenofovirdizoproksil sukcinatom kod pacijenata sa smanjenjem klirensa kreatinina na <50 mL/min ili smanjenja fosfata u serumu na $<1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L). Takođe treba razmotriti prekid terapije kod pacijenata sa progresivnim slabljenjem funkcije bubrega, za koju nije utvrđen nikakav drugi razlog.

Istovremena primena i rizik toksičnosti po bubrege

Upotrebu tenofovirdizoproksil sukcinata treba izbegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnog farmaceutskog proizvoda (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira ili interleukina-2). Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu upotrebu tenofovirdizoproksil sukcinata i nefrotoksičnih agenasa, bubrežnu funkciju treba pratiti nedeljno.

Kod pacijenata koji se leče tenofovir dizoproksil sukcinatom, a koji imaju rizik od razvoja bubrežne disfunkcije, prijavljivani su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije pri primeni visokih doza ili kombinovanja nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). U slučaju istovremene primene tenofovir dizoproksila i NSAIL, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju tenofovir dizoproksil sukcinat sa ritonavirovom ili drugim inhibitorom proteaze pojačanim kobicistatom, povećan je rizik od smanjenja bubrežne funkcije. Kod ovih pacijenata je potrebno pažljivo praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.5). Istovremenu primenu tenofovir dizoproksila sa kobicistatom-pojačanim inhibitorom proteaze treba pažljivo razmotriti kod pacijenata sa rizikom od smanjenja bubrežne funkcije.

Tenofovir dizoproksil nije klinički procenjen kod pacijenata koji primaju lekove, koji se izlučuju istim putem preko bubrega, uključujući transportne proteine poput humanih organskih anjonskih transportera (hOAT) 1 i 3, ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksični lekovi). 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 proteine hOAT 1 i 3 ili MRP 4 može biti izmenjena ukoliko se primenjuju istovremeno. Osim ukoliko je nedvosmisleno neophodno, istovremena upotreba ovih farmaceutskih proizvoda 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 po bubrege sa tenofovirom je ispitivana samo u veoma ograničenom stepenu kod

pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ($CL_{CR} < 80$ mL/min).

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

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti tenofovir dizoproksil sukcinata kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ovoga, tenofovir dizoproksil treba koristiti samo ukoliko se smatra da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) upotreba tenofovira se ne preporučuje. Ukoliko alternativna terapija nije dostupna, treba prilagoditi dozni interval i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Uticao na kosti

Kod pacijenata inficiranih HIV-om, tokom kontrolisanog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 144 nedelja tokom kojeg su se poredili tenofovir dizoproksil i stavudin u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji, u obe terapijske grupe je primećen blagi pad gustine minerala u kostima (BMD) kuka i kičme. Smanjenja gustine minerala u kostima kičme i promene u biomarkerima kostiju u odnosu na osnovnu vrednost bili su značajno veći u terapijskoj grupi sa tenofovir dizoproksil sukcinatom u 144-toj nedelji. Smanjenja gustine minerala 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 ostalim studijama (prospektivnim i ukrštenim) najviše izraženo smanjenje mineralne gustine kostiju (BMD) uočeno je kod pacijenata koji primenjuju tenofovir dizoproksil u okviru terapijskog režima sa pojačanim inhibitorom proteaze. Alternativni terapijski režimi trebalo bi da budu razmotreni kod pacijenata sa osteoporozom zbog visokog rizika od fraktura kostiju.

Abnormalnosti kostiju (koje neretko doprinose nastanku fraktura) mogu biti posledica proksimalne renalne tubulopatije (videti odeljak 4.8).

Ukoliko se sumnja na abnormalnosti kostiju, treba razmotriti odgovarajuću konsultaciju.

Uticao na bubrege i kosti kod pedijatrijske populacije

Postoje nedoumice u vezi sa dugoročnom toksičnošću na kosti i bubrege. Štaviše, reverzibilnost bubrežne toksičnosti ne može se sigurno utvrditi. Zbog toga je potreban multidisciplinarni i individualni pristup svakom pacijentu kako bi se pažljivo procenio odnos koristi i rizika, uspostavilo adekvatno praćenje tokom lečenja (uključujući donošenje odluke o obustavi terapije) i razmotrila potreba za uvođenjem dodatnih mera.

Uticao na bubrege

U kliničkoj studiji GS-US-104-0352, prijavljivani su neželjeni efekti na bubrege koji odgovaraju proksimalnoj tubulopatiji kod dece starosti 2-12 godina, zaražene virusom HIV-1 (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Praćenje funkcije bubrežne

Bubrežnu funkciju (klirens kreatinina i serumske fosfate) bi trebalo proceniti pre lečenja i proveravati tokom lečenja, isto kao i kod odraslih (videti gore).

Kontrolisanje funkcije bubrega

Ukoliko je nivo serumskih fosfata $< 3,0$ mg/dL (0,96 mmol/L) kod bilo kog deteta pedijatrijske populacije koje je na terapiji tenofovir dizoproksil, 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). Ukoliko se posumnja ili se potvrde bubrežne abnormalnosti, potrebno je konsultovati nefrologa radi razmatranja obustave terapije.

Prekid terapije treba razmotriti i u slučaju progresivnog opadanja bubrežne funkcije bez identifikovanog uzročnika.

Ko-terapija i rizik od bubrežne toksičnosti

Važe iste preporuke kao i za odrasle (videti gore).

Oštećenje funkcije bubrega

Primena tenofovirdizoproksil sukcinata se ne preporučuje kod dece pedijatrijske populacije sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Lečenje tenofovira dizoproksilom ne treba započinjati kod dece sa bubrežnom insuficijencijom i treba ga obustaviti ukoliko dete u toku lečenja razvije bubrežnu insuficijenciju.

Uticaj na kosti

Lek Gilestra može da utiče na smanjenje gustine minerala u kostima (BMD). Ovi efekti na promene BMD na dugoročno zdravlje kostiju i rizike od fraktura su trenutno nepoznati (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se utvrde ili se posumnja na abnormalnosti kostiju kod dece, potrebno je konsultovati endokrinologa i/ili nefrologa.

Oboljenje jetre

Podaci o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata sa presađenom jetrom su vrlo ograničeni.

Dostupni su ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata sa HBV infekcijom i dekompenzovanim oboljenjem jetre koji imaju CPT (Child-Pugh-Turcotte) skor veći od 9. Ovi pacijenti mogu biti pod većim rizikom od razvoja ozbiljnih hepatičkih i renalnih neželjenih dejstava. Zbog toga je kod njih neophodno da se sprovodi pažljivo praćenje hepatobilijarnih i bubrežnih parametara.

Egzacerbacija hepatitisa

Pogoršanje bolesti tokom terapije: Spontane egzacerbacije u hroničnom hepatitisu su relativno česte i karakterišu ih prolazno povećanje serumskog nivoa ALT. Nakon iniciranja antivirusne terapije, kod nekih pacijenata može doći do povećanja serumskog nivoa ALT kako nivoi serumske HBV DNK opadaju (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre, ta povećanja nivoa serumske ALT 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 ozbiljne egzacerbacije, uključujući smrtne slučajeve. 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 fatalni kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre.

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

Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B: Zbog rizika od razvoja rezistencije na HIV, tenofovir dizoproksil sukcinat treba koristiti samo kao deo adekvatnog antiretrovirusnog kombinovanog protokola kod pacijenata koinficiranih HIV-om/HBV-om. Pacijenti sa prethodnom disfunkcijom 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 ALT-a može biti deo eliminacije HBV-a tokom lečenja tenofovirom (videti gornji odeljak *Egzarcebacije hepatitisa*).

Parametri telesne mase i metabolizma

Povećanje telesne mase kao i povećanje nivoa lipida i glukoze u krvi su mogući u toku antiretroviralne terapije. Ovakve promene mogu biti delom posledica kontrole bolesti i načina života. Za masnoće, postoji u nekim slučajevima dokaz efekta terapije, a za povećanje telesne mase nema jakih dokaza koji upućuju na terapiju. Opravdanost praćenja nivoa masnoća I glukoze u krvi se nalazi u HIV terapijskim vodičima. Poremećaji u nivou masnoća u krvi bi trebalo da budu rešeni kao klinički opravdani.

Disfunkcija mitohondrija

In vitro i *in vivo* je pokazano da analozi nukleozida i nukleotida izazivaju varijabilni stepen oštećenja mitohondrija. Postoje izveštaji o disfunkciji mitohondrija kod HIV negativne novorođenčadi koja su *in utero* i/ili postnatalno bila izložena analogima nukleozida. Osnovni neželjeni događaji koji su bili prijavljeni su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija), metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, povišenje lipaza). Ovi događaji su obično prolazni. Prijavljeni su neki neurološki poremećaji sa kasnim početkom (hipertonija, konvulzije, poremećaji ponašanja). Trenutno nije poznato da li su neurološki poremećaji prolazni ili stalni. Bilo koje dete koje je bilo *in utero* izloženo analogima nukleozida ili nukleotida, čak i HIV negativnu decu, treba pratiti klinički i laboratorijski i treba ih u potpunosti ispitati radi moguće disfunkcije mitohondrija u slučaju postojanja relevantnih znakova ili simptoma. Ovi nalazi ne utiču na trenutne nacionalne preporuke za upotrebu antiretrovirusne terapije kod žena u drugom stanju radi prevencije vertikalne transmisije HIV-a.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata sa HIV infekcijom sa teškom imunodeficijencijom u trenutku uspostavljanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART), moguća je pojava inflamatorne reakcije usled aktiviranja asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije koja može dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili do pogoršanja simptoma infekcije. Ove reakcije su tipično primećene tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci od započinjanja CART terapije. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovana i/ili fokalna mikobakterijska infekcija I pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii*. Bilo koje inflamatorne simptome treba pažljivo proceniti i, kada je to neophodno, započeti terapiju.

U sklopu sindroma imunske reaktivacije, prijavljeni su takođe i autoimunski poremećaji (kao što je *Graves*-ova bolest) međutim prijavljeno vreme od početka primene terapije do pojave poremećaja bilo je promenljivo I ovi događaji mogu se desiti 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 kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Pacijente treba savetovati da zatraže medicinski savet ukoliko osećaju bolove u zglobovima, ukočenost u zglobovima ili teškoće pri kretanju.

Stariji pacijenti

Uticaj tenofovir dizoproksil sukcinata nije proučavan kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod ovih pacijenata je generalno veća šansa za postojanje smanjene bubrežne funkcije, pa je potrebno biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata tenofovirdizoproksil sukcinatom.

Gilestra sadrži laktozu. Zbog ovoga, pacijenti sa retkim hereditarnim oboljenjem intolerancije na galaktozu, deficijencije laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcije vršena su samo na odraslima.

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

Istovremena primena se ne preporučuje:

Lek Gilestra ne treba primenjivati sa bilo kojim drugim lekom koji sadrži tenofovir dizoprosil.

Lek Gilestra takođe ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

Didanozin

Istovremena primena tenofovir dizoprosila i didanozina se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 i Tabelu 1).

Lekovi koji se izlučuju preko bubrega

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

Upotrebu tenofovir dizoprosila treba izbegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnog leka. 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 tenofovir dizoprosilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofovidizoprosil sukcinata i inhibitora proteaze i antiretrovirusnih lekova koji nisu inhibitori proteaze nabrojane su u Tabeli 1 u daljem tekstu (povišenje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, odsustvo promena kao “↔”, dva puta dnevno kao “b.i.d.”, a jedanput dnevno kao “q.d.”).

Tabela 1: Interakcije između tenofovidizoprosil sukcinata i drugih lekova

Lek po terapijskoj oblasti (doza u mg)	Efekti na nivoe leka Srednja procentualna promena PIK, c_{max} , c_{min}	Preporuka koja se tiče istovremene primene sa 245 mg tenofovidizoprosila
ANTIINFektivni		
Antiretrovirusni lekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: PIK: ↓ 25% c_{max} : ↓ 28% c_{min} : ↓ 26% Tenofovir: PIK: ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu

	c_{max} : ↑ 34% c_{min} : ↑ 29%	funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nema značajnih efekata na FK parametre za lopinavir/ritonavir. Tenofovir: PIK: ↑ 32% c_{max} : ↔ c_{min} : ↑ 51%	Ne preporučuje se prilagovanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Nema značajnih efekata na FK parametre za darunavir/ritonavir. Tenofovir: PIK: ↑ 22% c_{min} : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagovanje doze. Povišena izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin	Istovremena primena tenofovidizoproksil sukcinata i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60% koja može povećati rizik od neželjenih dejstava koja su posledica didanozina. Prijavljeni su retki slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekada fatalne. Istovremena primena tenofovidizoproksil sukcinata 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 tenofovidizoproksil sukcinatom je povezana sa izveštajima o visokim stopama virološke disfunkcije u okviru nekoliko testiranih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.	Istovremena primena tenofovidizoproksil sukcinata i didanozina nije preporučljiva (videti odeljak 4.4).
Adefovirdipivoksil	PIK: ↔ c_{max} : ↔	Tenofovidizoproksil sukcinat ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom (videti

		odeljak 4.4).
Entekavir	PIK: ↔ C _{max} : ↔	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kad se tenofovir dizoproksil sukcinat primenjuje istovremeno sa entekavirom.

Ispitivanja obavljena sa drugim lekovima

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija sa tenofovir dizoproksil sukcinatom kada je bio primenjivan istovremeno sa emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom (podpomognut ritonavir), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivima norgetimat/etinil estradiolom.

Tenofovir dizoproksil sukcinat mora da se uzima sa hranom, jer hrana povećava njegovu biološku raspoloživost (videti odeljak 5.2).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Umerena količina podataka o upotrebi kod trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na pojavu malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu sa upotrebom tenofovir dizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Moguće je razmotriti upotrebu tenofovir dizoproksila se može uzeti u obzir u toku trudnoće, ukoliko je to potrebno.

Dojenje

Pokazano je da se tenofovir izlučuje u majčino mleko. Nema dovoljno informacija u efektu na bebu/odojče. Zbog toga se upotreba leka Gilestra ne preporučuje tokom dojenja.

Kao opšte pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om i HBV-om ne doje svoju decu kako bi se izbegla vertikalna transmisija HIV-a i HBV-a na dete.

Plodnost

Postoje ograničeni klinički podaci o uticaju tenofovir dizoproksil sukcinata na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama nije ispitan.

Ipak, pacijente treba obavestiti da je tokom terapije tenofovir dizoproksilom prijavljivana vrtoglavica.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

HIV-1 i hepatitis B

Kod pacijenata koji primaju tenofovir dizoproksil sukcinat, prijavljivani su retki slučajevi slabljenja bubrežne funkcije,

bubrežne insuficijencije i proksimalne renalne tubulopatije (uključujući Fankonijev sindrom), koji su nekad doveli do abnormalnosti kostiju (neretko izazivajući frakture). Praćenje bubrežne funkcije se preporučuje kod pacijenata koji se leče tenofoviridizoproksil sukcinatom (videti odeljak 4.4).

HIV-1

Može se očekivati da približno jedna trećina pacijenata imati neželjene reakcije nakon terapije tenofovir dizoproksil u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim agensima. Ove reakcije su obično blagi ili umereni gastrointestinalni događaji. Približno 1% odraslih pacijenata je terapija obustavljena zbog gastrointestinalnih događaja.

Istovremena primena tenofovira sa didanozinom se ne preporučuje, jer može da poveća mogućnost nastanka neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5). Retko su prijavljivani pankreatitis i laktatna acidoza, ponekad sa fatalnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Hepatitis B

Kod približno jedne četvrtine pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija, većinom blagih, nakon lečenja tenofovir dizoproksilom. U kliničkim studijama na pacijentima inficiranim virusom hepatitisa B, najučestalija neželjena reakcija bila je mučnina (5,4%).

Akutna egzacerbacija hepatitisa je prijavljivana kod pacijenata na terapiji, kao i onih kod kojih je terapija obustavljena (videti odeljak 4.4).

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Procena neželjenih reakcija na tenofoviridizoproksil sukcinat je zasnovana na osnovu bezbednosnih podataka iz kliničkih studija i iz post-marketinškog praćenja. Sve neželjene reakcije su prikazane u Tabeli 2.

HIV-1 kliničke studije

Procena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih ispitivanja je zasnovana na iskustvima iz dva ispitivanja sa 653 pacijenata koji su primali terapiju tenofoviridizoproksil sukcinatom (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 primali terapiju primalo terapiju tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (n=299) ili stavudin (n=301) u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom tokom 144 nedelja.

Hepatitis B kliničke studije

Procena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih studija prvenstveno se zasniva na iskustvu iz dvostruko slepih, uporednih kontrolisanih ispitivanja u kojima je 641 pacijent sa hroničnim hepatitisom B i kompenzovanim oboljenjem jetre dobio 245 mg tenofoviridizoproksila dnevno (n=426) ili 10 mg adefovirdipivoksila dnevno (n=215) tokom 48 nedelja. Nakon produžetka terapije tokom 384 nedelja, primećene neželjene reakcije su odgovarale bezbednosnom profilu tenofovir dizoproksila. Nakon inicijalnog pada od približno $-4,9\text{mL}/\text{min}$ (koristeći *Cockcroft-Gault*-ovu jednačinu) ili $-3,9\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (koristeći modifikaciju dijete u jednačini bubrežne bolesti (MDRD)) nakon prvih 4 nedelje lečenja nivo godišnje bazalne linije opadanja bubrežne funkcije kod pacijenata lečenih tenofovir dizoproksilom bio je $-1,41\text{mL}/\text{min}$ godišnje (koristeći *Cockcroft-Gault*-ovu jednačinu) i $-0,74\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ godišnje (koristeći MDRD jednačinu).

Pacijenti sa dekompenzovanim oboljenjem jetre

Bezbednosni profil tenofovir dizoproksila kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre je procenjen na osnovu dvostruke slepe aktivne kontrolisane studije (GS-US-173-0108), u kojoj su odrasli pacijenti bili lečeni

tenofovir dizoproksil sukcinatom (n=45) ili emtricitabinom i tenofovir dizoproksil sukcinatom (n=45) ili entekavirom (n=22), tokom 48 nedelja.

U grupi tenofovir dizoproksila, 7% pacijenata je prekinulo lečenje zbog neželjenih reakcija, kod 9% je potvrđeno povećanje serumskog kreatinina $\geq 0,5$ mg/dL ili potvrđen serumski fosfat < 2 mg/dL do 48. nedelje. Nije bilo statistički značajnih razlika između grupa sa tenofovirom i grupe sa entekavirom. Nakon 168 nedelja, 16% (7/45) pacijenata iz tenofovir dizoproksil grupe, 4% (2/45) iz grupe emtricitabin i tenofovir dizoproksil i 14% (3/22) iz grupe sa entekavirom su prešli granicu tolerancije lekova. 13% (6/45) iz tenofovir dizoproksil sukcinat grupe, 13% (6/45) iz tenofovir dizoproksil i emtricitabin i 9% (2/22) iz entekavir grupe su imali potvrđeno povećanje serumskog kreatinina $\geq 0,5$ mg/dL ili potvrđen serumski fosfat < 2 mg/dL.

U 168. nedelji, učestalost smrtnih ishoda među pacijentima sa dekompenzovanim oboljenjem jetre je bila 13% (6/45) u grupi sa tenofovir dizoproksilom, 11% (5/45) u grupi sa emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom i 14% (3/22) u grupi sa entekavirom. Učestalost hepatocelularnog karcinoma je bila 18% (8/45) u grupi sa tenofovir dizoproksilom, 7% (3/45) u grupi sa emtricitabinom i tenofovir dizoproksil sukcinatom i 9% (2/22) u grupi sa entekavirom.

Pacijenti sa visokim CPT skorom na početku lečenja su bili u većem riziku od razvoja ozbiljnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa lamivudin-rezistentnim hroničnim hepatitisom B

Nisu zapažene nove neželjene reakcije na tenofovir dizoproksil sukcinat u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (GS-US-174-0121) u kojoj je 280 pacijenata rezistentnih na lamivudin bilo lečeno tenofovir dizoproksil sukcinatom (n=141) ili kombinacijom emtricitabin/tenofovir dizoproksil sukcinat (n=139), tokom 96 nedelja.

Neželjene reakcije na koje se sumnja (ili je bar moguće) da su povezane sa terapijom su navedene u daljem tekstu po klasama telesnih organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih dejstva kreće se od najozbiljnijih do najblažih. Učestalost je definisana kao veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ili retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tabela 2. Tabelarni sažetak neželjenih reakcija povezanih sa tenofovir dizoproksil sukcinatom na osnovu kliničkih studija i post-marketingškog praćenja.

Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Veoma česta	Hipofosfatemija ¹
Povremena	Hipokalijemija ¹
Retka	Laktatna acidoza ³
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Veoma česta	Vrtoglavica
Česta	Glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Veoma česta	Dijareja, povraćanje, mučnina
Česta	Abdominalni bol, abdominalna distenzija, flatulencija
Povremena	Pankreatitis ³
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Česta	Povišene transaminaze
Retka	Stenoza jetre ³ , hepatitis
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	

Veoma česta	Osip
Retka	Angioedem
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog ili koštanog tkiva</i>	
Povremena	Rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Retka	Osteomalacija (manifestovana kao bol u kostima i neretko faktor koji je doprineo frakturama) ^{1,2} , miopatija ¹
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog trakta</i>	
Povremena	Povećanje vrednosti kreatinina
Retka	Akutna bubrežna insuficijencija, burežna insuficijencija, akutna tubularna nekroza, proksimalna renalna tubulopatija (uključujući Falkonijev sindrom), nefritis (uključujući akutni intersticijalni nefritis) ² , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Veoma česta	Astenija
Česta	Zamor

¹ Ove neželjene reakcije mogu da se jave kao posledica proksimalne renalne tubulopatije. Ne smatra se da su ove reakcije povezane sa tenofoviridizoproksil sukcinatom u odsustvu ovog oboljenja.

² Ova neželjena reakcija je primećena tokom post-marketinškog praćenja, ali ne i u sklopu randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija ili tokom produženog programa prisutpa tenofoviridizoproksil sukcinata. Ova kategorija učestalosti je procenjena na osnovu statističkog preračunavanja zasnovanog na ukupnom broju pacijenata izloženih tenofoviridizoproksil sukcinatu tokom randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i produženog programa pristupa (n=7319).

³ Videti odeljak 4.8. *Opis odabranih neželjenih reakcija* za više detalja.

Opis odabranih neželjenih reakcija

HIV-1 i hepatitis B

Oslabljena funkcija bubrega

Kako tenofovir može da izazove oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (videti odeljke 4.4. i 4.8 *Sažetak profila bezbednosti*). Proksimalna renalna tubulopatija se, uopšteno, povlači i poboljšava nakon prekida terapije tenofoviridizoproksil sukcinatom. Ipak, kod nekih pacijenata se smanjenje klirensa kreatinina ne povlači uprkos prekidu terapije. Pacijenti koji su pod rizikom od slabljenja bubrežne funkcije (poput pacijenata sa postojećim faktorima rizika za bubrege, poodmaklom HIV infekcijom ili onih koji istovremeno primaju konkomitentne nefrotoksične lekove) su pod povećanim rizikom od nepotpunog oporavka bubrežne funkcije i pored prekida primene tenofoviridizoproksil sukcinata.(videti odeljak 4.4).

HIV 1

Interakcija sa didanozinom

Istovremena primena ova dva leka se ne preporučuje, jer tada dolazi do povećane izloženosti didanozinu od 40 do 60%, koja može da poveća rizik od razvoja neželjenih reakcija na didanozin (videti odeljak 4.5). Retko su prijavljeni slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekad sa smrtnim ishodom.

Metabolički parametri

Prilikom lečenja HIV-a kombinovana antivirusna terapija može uticati na promenu oblika Vašeg tela, jer se menja način na koji se raspoređuju telesne masti. Takođe, možete izgubiti masne naslage sa nogu, ruku lica a dobiti masno tkivo na trbuhu, i unutrašnjim organima.

Sindrom reaktivacije imunskog sistema

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinovane

antiretrovirusne terapije (CART), može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije, koja može dovesti do teških kliničkih stanja ili do pogoršanja infekcije. Primećeni su i autoimunski poremećaji (kao što je *Graves-ova bolest*); međutim, prijavljeno vreme od početka primene terapije do pojave poremećaja bilo je promenljivo i ovi događaji mogu da se dese i mnogo meseci nakon iniciranja terapije. (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, pogotovo kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapredovalim iIV oboljenjem ili dugoročnom izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

Hepatitis B

Egzacerbacije hepatitisa tokom lečenja

U studijama na pacijentima koji su prvi put lečeni analogima nukleozida, povećanje ALT >10 puta iznad ULN (*upper normal limit*) i >2 puta od osnovnog nivoa je zabeležen kod 2,6% pacijenata na tenofoviridizoproksil sukcinatu. Srednje vreme do povećanja nivoa ALT je bilo 8 nedelja, nastavkom tretmana se vraćalo i u većini slučajeva je bilo dovedeno u vezu sa smanjenjem $\geq 2 \log_{10}$ kopija/mL koje je prethodilo ili je koincidiralo sa povećanjem ALT. Tokom terapije se preporučuje periodično praćenje funkcije jetre. (videti odeljak 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida terapije

Postoje klinički i laboratorijski podaci o egzacerbaciji hepatitisa do koje je došlo nakon prekida terapije kod HBV pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

HIV-1

Procena neželjenih reakcija se zasniva na dve randomizovane studije (GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) sa 184 HIV-1 pozitivne dece (od 2 do 18 godina starosti), koja su lečena tenofoviridizoproksil sukcinatom (n=93) ili placebo/aktivnom kontrolom (n=91) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima tokom 48 nedelja (videti odeljak 5.1). Neželjene reakcije na tenofoviridizoproksil sukcinat kod dece su odgovarale neželjenim reakcijama zabeleženim u kliničkim studijama na odraslima (videti odeljke 4.8. *Tabelarni sažetak neželjenih reakcija* i 5.1).

Smanjenja BMD (*bone mineral density*) su takođe prijavljivana kod pedijatrijskih pacijenata. Među HIV-1 pozitivnim adolescentima lečenim tenofoviridizoproksil sukcinatom, BMD Z-skorovi su bili niži nego kod pacijenata lečenih placebo. Među HIV-1 pozitivnom decom, lečenom tenofoviridizoproksil sukcinatom, BMD Z-skorovi su bili niži nego kod dece koja su ostala na režimu sa stavudinom ili zidovudinom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

U studiji GS-US-104-0352 4 od 89 pacijenata koji su primali tenofovir dizoproksil (srednje vreme izlaganja 312 nedelja), su isključena iz studije zbog neželjenih dejstava koja su odgovarala proksimalnoj renalnoj tubulopatiji. Sedam pacijenata je imalo procenjen stepen glomerularne filtracije (GFR) između 70 i 90 mL/min/1,73m². Među njima dva pacijenta su doživela klinički značajan pad u procenjenoj GFR koja se poboljšala nakon prekida upotrebe tenofovir dizoproksil sukcinata.

Hronični hepatitis B

Procena neželjenih reakcija se zasniva na jednoj randomizovanoj studiji (GS-US-174-0115), na 106 adolescenata (12-18 godina starosti) sa hroničnim hepatitisom B koji primaju tenofoviridizoproksil sukcinat od 245 mg (n=52) ili placebo (n=54) tokom 72 nedelje. Neželjene reakcije na tenofoviridizoproksil sukcinat kod adolescenata su odgovarale neželjenim reakcijama zabeleženim u kliničkim studijama na odraslima (videti odeljke 4.8. *Tabelarni sažetak neželjenih reakcija* i 5.1).

Prijavljivana su smanjenja BMD kod HBV pozitivnih adolescenata. Među HBV pozitivnim pacijentima lečenim tenofoviridizoproksil sukcinatom, BMD Z-skorovi su bili niži nego kod pacijenata lečenih placebo (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Ostale posebne populacije

Stariji pacijenti

Uticaj tenofoviridizoproksil sukcinata nije proučavan kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod ovih pacijenata je generalno veća šansa za postojanje smanjene bubrežne funkcije, pa je potrebno biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata tenofoviridizoproksil sukcinatom (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega

S obzirom da tenofoviridizoproksil sukcinat pokazuje renalnu toksičnost, preporučuje se pažljivo praćenje i procena bubrežne funkcije kod odraslih pacijenata sa bubrežnim oštećenjem (videti odeljke 4.2, 4.4, i 5.2). Upotreba tenofoviridizoproksil sukcinata se ne preporučuje kod dece sa oslabljenom funkcijom bubrega (videti odljke 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je praćenje znakova toksičnosti (videti odeljke 4.8 i 5.3.) i primena standardnih suportivnih mera, po potrebi

Lečenje

Tenofovir može da se eliminiše hemodijalizom, srednji klirens dijalize za tenofovir je 134 ml/min. Nije poznato da li tenofovir može da se eliminiše peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirolici za sistemsku upotrebu; nukleotidni i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

ATC kod: J05 AF07

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Tenofovir dizoproksil sukcinat je so proleka tenofovir dizoproksila. Tenofovir dizoproksil se resorbuje i konvertuje u aktivnu supstancu tenofovir, koja je analog nukleozid monofosfata (nukleotida). Tenofovir se potom konvertuje u aktivni metabolit, tenofovir difosfat, obligatni završni član lanca, pomoću konstitutivno ekspimiranih ćelijskih enzima. Tenofovir difosfat ima intracelularni poluživot od 10 časova u aktiviranim mononukleinskim ćelijama periferne krvi (PBMC) i 50 časova u mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) 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 α , β i γ . Pri koncentracijama do 300 $\mu\text{mol/L}$, 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}) divljeg laboratorijskog soja HIV-1_{IIIB} je 1-6 $\mu\text{mol/L}$ u linijama limfoidnih ćelija i 1,1 $\mu\text{mol/L}$ 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_{BaL} u primarnim monocitima/makrofagima. Tenofovir pokazuje *in vitro* aktivnost protiv HIV-2, sa EC_{50} od 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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 *Rezultati kliničkih ispitivanja*). Tenofovir dizoproksil 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 rezultira blagim smanjenjem osetljivosti na tenofovir.

Kliničkim ispitivanjima sa pacijentima koji su imali ranija terapijska iskustva ocenjivana je anti-HIV aktivnost tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoproksilom u dozi od 245 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja

Efekti tenofovir dizoproksil kod odraslih osoba inficiranih HIV-1, koje su imale ranijeg iskustva sa terapijom i onih koje nisu, su demonstrirani tokom studija koje su trajale 48 nedelja (kod ranije lečnih pacijenata), odnosno 144 nedelje (kod pacijenata koji nisu ranije lečeni).

U okviru ispitivanja GS-99-907, 550 odraslih pacijenata koji su ranije lečeni, tokom 24 nedelje lečeno placebom, odnosno tenofovir dizoproksilom u dozi od 245 mg. Srednji početni broj CD4 ćelija je bio 427 ćelija/ mm^3 , srednja početna količina HIV-1 RNK u plazmi je bila 3,4 \log_{10} kopija/mL (78% pacijenata je imalo viremiju < 5.000 kopija/mL), dok je srednje trajanje ranijeg lečenja HIV bilo 5,4 godina. Početna genotipska analiza HIV izolata od 253 pacijenata je pokazala da je 94% pacijenata imalo mutacije rezistencije HIV-1 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_{10} nivoa HIV-1 RNK u plazmi ($DAVG_{24}$) bila je -0,03 \log_{10} kopija/ml i -0,61 \log_{10} kopija/mL za ispitanike koji su primali placebo, odnosno tenofovir dizoproksil u dozi od 245 mg ($p < 0,0001$). Primećena je statistički značajna razlika u korist tenofovir dizoproksila u dozi od 245 mg u vremenski ponderisanoj srednjoj promeni u odnosu na početnu u 24 nedelji ($DAVG_{24}$), za broj CD4 ćelija (+13 ćelija/ mm^3 za tenofovir dizoproksil u dozi od 245 mg odnosu na -11 ćelija/ mm^3 za placebo, p -vrednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofovir dizoproksil je trajao tokom 48 nedelja ($DAVG_{48}$ je bio -0,57 \log_{10} 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 dostrukto slepe aktivne kontrolisane faze ispitivanja GS-99-903 trajanja 144 nedelja, ocenjivana je efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg naspram stavudina kada je korišćen u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata inficiranih HIV-1 koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Srednji početni broj CD4 ćelija je bio 279 ćelija/mm³, srednja početna količina HIV-1 RNK u plazmi je bila 4,91 log₁₀ kopija/mL, 19% pacijenata je imalo simptomatsku HIV-1 infekciju a 18% je imalo AIDS. Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu početne količine HIV-1 RNK i broja CD4 ćelija. 43% pacijenata je imalo početni broj virusa >100000 kopija/mL i 39% je imalo broj CD4 ćelija <200 ćelija/mL.

Na osnovu analize sa namerom lečenja (intent to treat) (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 tenofovir dizoproksilom u dozi od 245 mg u poređenju sa 84% i 80% u grupi lečenoj stavudinom. Nedelje 144, 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 nedelje 48 bila je slična u obe terapijske grupe (-3,09 i -3,09 log₁₀ kopija/mL; +169 i 167 ćelija/mm³ u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg i grupi koja je primala stavudin, respektivno). Nedelje 144 terapije, srednja promena u odnosu na početne vrednosti i dalje je ostala slična u obe terapijske grupe (-3,07 i -3,03 log₁₀ kopija/mL; +263 i +283 ćelija/mm³ u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg odnosno u grupi koja je primala stavudin). Dosledan odgovor na terapiju tenofovir dizoproksilom 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 tenofovir dizoproksil sukcinatom nego u grupi koja je služila kao aktivna kontrola (2,7% naspram 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 tenofovir dizoproksil u dozi od 245 mg, 7 od ovih se javilo tokom prvih 48 nedelja terapije a poslednji u 96 nedelji. Do 144 nedelje, nije primećeno dalje razvijanje K65R. Jedan pacijent na tenofovir dizoproksil sukcinatu je razvio K70E virusnu substituciju. 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 ocenjivana je na liniji ćelija HpeG2.2.15. Vrednosti EC₅₀ za tenofovir bile su u opsegu od 0,14 do 1,5 mikromola/L, sa vrednostima CC50 (50% citotoksične koncentracije) > 100 mikromola/L.

Rezistencija: Nisu otkrivene mutacije HBV-a povezane sa tenofoviridizoproksil sukcinat rezistencijom (videti *Rezultati kliničkih studija*). 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 divljeg 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 divljeg tipa virusa. Sojevi HBV virusa koji ekspimiraju 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 virusa divljeg tipa. Virus koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osetljivi na tenofovir sa vrednostima EC₅₀ 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

Klinička efikasnost i bezbednost

Demonstracija koristi tenofoviridizoproksil sukcinata kod pacijenata sa kompenzovanim i dekompenzovanim oboljenjem jetre zasniava se na histološkim, virusološkim, biohemijskim i serološkim odgovorima uglavnom kod odraslih pacijenata

koji nisu prethodno lečeni ovim lekom i boluju od HBeAg pozitivnog i HBeAg negativnog hroničnog hepatitisa B. Lečeni pacijenti uključivali su one koji prethodno nisu bili lečeni, oni koji su bili lečeni lamivudinom, one koji su bili lečeni adefovir dipivoksilom I pacijente sa mutacijama rezistencije na lamivudin i/ili adefovir dipivoksil na početku lečenja. Korist je, takođe, pokazana na temelju histoloških odgovora kod pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre.

Iskustva kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre tokom 48 nedelja (ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103):

Rezultati dobojeni tokom dva randomizovana, dvostruko slepa 48 nedelja duga ispitivanja faze III u kojima se upoređivao tenofovir dizoproksil sukcinat sa adefovir dipivoksilom kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre prikazani su ispod, u Tabeli 3. Ispitivanje GS-US-174-0103 sprovedilo se na 266 (randomizovanih i lečenih) pacijenata, dok je studija GS-US-174-0102 sprovedena na 375 (randomizovanih i lečenih) pacijenata negativnih na HbeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ispitivanja, tenofovir dizoproksil sukcinat pokazao se mnogo superiornijim u odnosu na adefovir dipivoksil, a s obzirom na to da primarnu konačnu tačku efikasnosti potpunog odgovora na terapiju (definisano kao nivoi HBV DNK < 400 kopija/mL i kao poboljšanje Knodellove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršavanja Knodellove fibroze). Terapija sa 245 mg tenofovir dizoproksila takođe je bilo povezano sa značajno većim procentima pacijenata sa HBV DNK < 400 kopija/mL u poređenju sa lečenjem sa 10 mg adefovir dipivoksila. Oba lečenja imala su slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definisano kao nivoi HBV DNK < 400 kopija/mL i kao poboljšanje Knodellove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršavanja Knodellove fibroze) u 48-oj nedelji (videti Tabelu 3 ispod).

U ispitivanju GS-US-174-0103, mnogo je veći procenat pacijenata u grupi koja je primala tenofovir dizoproksil sukcinat u odnosu na grupu pacijenata koja je primala adefovir dipivoksil, imao je normalizovani nivo ALT-a i eliminacija HbsAg je postignuta u 48-oj nedelji (videti Tabelu 3 ispod).

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

Parametar	Studija 174-0102 (HBeAg negativni)		Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovir-dizoproksil sukcinat 245 mg n=250	Adefovir-dipivoksil 10 mg n=125	Tenofovir-dizoproksil sukcinat 245 mg n=176	Adefovir-dipivoksil 10 mg n=90
Potpun odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Srednje HBV DNK smanjenje u odnosu na početne vrednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNK (%) <400 kopija/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizovani ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%)	n/p	n/p	22/21	18/18

HBeAg eliminacija/serokonverzija				
HBsAg eliminacija/serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Potpuni odgovor definisan kao nivoi HBV DNK < 400 kopija/mL i poboljšanje Knodellove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja Knodellove fibroze.

^b Poboljšanje Knodellove neuropsalmske lestvice od najmanje dve poena bez pogoršanja Knodellove fibroze.

^c Srednja promena od početnih vrednosti HBV DNK jedva da pokazuje razliku između početnog nivoa HBV DNK i limita detekcije (LOD) testa.

^d Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT uključivala je samo pacijente sa ALT iznad gornje normalne granice na početku ispitivanja.

n/a nije primenljivo.

Tenofovir dizoproksil povezan je sa mnogo većim procentom pacijenata sa HBV DNK koji nije moguće detektovati (< 169 kopija/ml [<29 I.J./mL]; limit kvantifikacije Roche Cobas Taqman testa na HBV) u poređenju sa adefovir dipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91%, 56% i ispitivanje GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Odgovor na terapiju sa tenofovirdizoproksil sukcinatom 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 nivoom ALT-a (n=21) i abnormalnim nivoom 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. Sedamdeset tri posto pacijenta koji su lečeni nukleozidima i 69% pacijenata koji nisu prethodno lečeni nukleozidima postignut je potpuni odgovor na lečenje; 90% pacijenata koji su lečeni nukleozidima i 88% pacijenata koji nisu lečeni nukleozidima postignuta je supresija HBV DNK na nivou manjem od 400 kopija/mL. Svi pacijenti sa normalnim početnim nivoom ALT-a i 88% pacijenata sa abnormalnim početnim nivoom ALT-a postigli su supresiju HBV DNK na nivou manjem od 400 kopija/mL.

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

U ispitivanjima GSUS-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 tenofovir dizoproksil sukcinata. U ispitivanju GS-US-174-0102, 90% i 88% pacijenata i u ispitivanju GS-US-174-0103, 77% i 61% su dovršili 384 nedeljno lečenje. U 96.,144.,192.,240.,288. i 384oj nedelji, održani su supresija virusa, biohemijski i serološki odgovori uz nastavak lečenja tenofovir dizoproksil sukcinatom (videti Tabele 4 i 5).

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

Parametar ^a	Studija 174-0102 (HBeAg negativni)											
	Tenofovirdizoproksil sukcinat 245 mg n=250						Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na tenofovirdizoproksil sukcinat 245 mg n=125					
Nedelja	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^{i 384}	384 ^o	96 ^c	144 ⁱ	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNK (%) < 400 kopija/mL (< 69 I.J./mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69

Normalizovan ALT ^d													
Serologija (%)													
HBeAg eliminacija/serokonverzija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg eliminacija/serokonverzija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Zasniva se na algoritmu dugoročne promene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli učestvoavnje u ispitivanju bilo kada pre 384 nedelje zbog postizanja protokolom definisane krajnje tačke, kao i oni koji su dovršili 288 384 nedelja lečenja uključeni su u imenilac.

^b 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja.

^c 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom.

^d Populacija korišćena za analizu normalizovanja ALT-a uključivala je samo bolesnike sa nivoom ALT-a iznad gornje normalne granice (ULN) na početku ispitivanja.

^e 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja.

^f 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom.

^g 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja tenofoviridizoproksil sukcinata nakon čega slede 144 nedelje otvorenog ispitivanja.

^h 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega sledi 144 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom

ⁱ 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja.

^j 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom.

^k Jedan pacijent u ovoj grupi je postao HBsAg negativan prvi put tokom vizite u 240. nedelji i ostao je u studiji tokom *data cut off*-a. Ipak, pacijentova eliminacija HBsAg je bila potvrđena pri narednoj viziti.

^l 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja.

^m 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovir dipivoksila nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksil sukcinatom.

ⁿ Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na Kaplan-Meier analizi, uključujući podatke dobijene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksil sukcinata (KM-ITT).

^o 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 336 nedelja otvorenog ispitivanja.

^p 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovir dipivoksilom nakon čega sledi 336 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil

n/a non applicable

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

Study 174-0103 (HBeAg positive)

Parameter ^a	Tenofovir dizoproksil sukcinat 245 mg n = 176						Adefovir dipivoksil 10 mg prelazak na tenofovir dizoproksil sukcinat 245 mg n=90					
	Nedelja	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ⁱ	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ
HBV DNA (%) < 400 copies/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	74	72	66	65	61
ALT (%) Normalised ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serology (%)												
HBeAg loss/ seroconversion	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 loss/ seroconversion	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

^a Zasniva se na algoritmu dugoročne promene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli učestvoavnje u ispitivanju bilo kada pre 288. nedelje zbog postizanja protokolom definisane krajnje tačke, kao i oni koji su dovršili 288 nedelja lečenja uključeni su u imenilac.

^b 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja.

^c 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovir dipivoksila nakon čega sledi 48 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom.

^d Populacija korišćena za analizu normalizovanja ALT-a uključivala je samo bolesnike sa nivoom ALT-a iznad gornje normalne granice na početku ispitivanja.

^e 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja.

^f 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja nakon čega sledi 96 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom.

^g Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na Kaplan-Meier analizi, uključujući podatke dobijene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofovir dizoproksil sukcinata (KM-ITT).

^h 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja tenofovir dizoproksil sukcinata nakon čega slede 144 nedelje otvorenog ispitivanja.

ⁱ 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovir dipivoksila nakon čega sledi 144 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom

^j 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja.

^k 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovir dipivoksila nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom.

^l Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na Kaplan-Meier analizi, isključujući podatke dobijene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofovir dizoproksil sukcinata (KM-ITT).

^m 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovir dipivoksila nakon čega sledi 240 nedelja otvorenog ispitivanja sa tenofovir dizoproksil sukcinatom.

Upareni podaci biopsije jetre na početku I u 240-oj nedelji bili su dostupni za 331 od 489 pacijenata koji su ostali u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 (videti Tabelu 6 ispod). 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 ciroze (Ishak skor fibroze). Od 94 pacijenta sa cirozom na početku (Ishak skor fibroze 5-6), kod 26% (24 pacijenta) nije registrovana promena Ishak skor fibroze, a 72% (68 pacijenata) je registrovana regresija ciroze do 240. nedelje uz smanjenje Ishak skor fibroze od najmanje 2 poena.

Tabela 6: histološki odgovor (%) među kompenzovanim HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim ispitanicima u 240. nedelji u odnosu na početak studije

	Studija 174-0102 (HBeAg pozitivni)		Studija 174-0103 (HBeAg negativni)	
	Tenofovirdizoprosil sukcinat n=250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na tenofovirdizoprosil sukcinat 245 mg n=125 ^d	Tenofovirdizoprosil sukcinat n=176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prelazak na tenofovirdizoprosil sukcinat 245 mg n=90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 (130/148)	85 (63/74)	90 (63/70)	92 (36/39)

^a populacija kod koje je vršena histološka analiza je uključivala samo pacijente sa dostupnim podacima o biopsiji (nedostatak = isključivanje) do 240. nedelje.

^b Knodell nekroinflamatorni skor poboljšán za najmanje 2 poena, bez pogoršanja Knodell skora za fibrozu

^c 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofovirdizoprosil sukcinatom nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja

^d 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa adefovirdipivoksilom nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofovirdizoprosil sukcinatom

Iskustva sa pacijentima sa HIV koinfekcijom i prethodnim iskustvom sa lamivudinom

U randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slepoj 48-nedeljnoj studiji sa 245 mg tenofovirdizoprosila kod pacijenata sa istovremenom HIV-1 i hroničnom hepatitis B infekcijom, koji su prethodno primali lamivudin (studija ACTG 5127), na početku, prosečni nivo serumskog HBV DNK kod pacijenata koji su randomizovani u grupi sa tenofovir bili su 9,45 log₁₀ kopija/mL (n=27). Terapija sa 245 mg tenofovirdizoprosilom povezana je sa prosečnom promenom u nivou serumске HBV DNK u odnosu na početnu vrednost, kod pacijenata za koje postoje 48-nedeljni podaci od -5,74 log₁₀ kopija/mL (n=18). Dodatno, 61% pacijenata su imali normalizovan nivo ALT-a u 48. nedelji.

Iskustvo kod pacijenata sa perzistentnom replikacijom virusa

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

Iskustvo kod pacijenata sa dekompenzovanim obojenjem jetre (studija GS-US-174-0108)

U studiji GS-US-174-0108, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, ispitivana je efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksil sukcinata (n=45), emtricitabina plus tenofoviridizoproksil sukcinata (n=45) i entekavira (n=22), kod pacijenata sa dekompenzovanim obojenjem jetre. U grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom, pacijenti su na početku imali srednji CPT skor od 7,2, srednju HBV DNK od 5,8 log₁₀ kopija/mL i srednji serumski ALT od 61 J/l. 42% (19/45) njih je imalo bar 6 meseci iskustva sa lamivudinom, 20% (9/45) sa adefovirdipivoksilom, a 20% (9/45) je na početku studije imalo mutacije povezane sa rezistencijom na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Koprimirani parametri bezbednosti bili su prekid zbog neželjenih dejstava i potvrđenog porasta kreatinina u serumu od (≥ 0,5 mg/dl) ili potvrđene vrednosti fosfata u serumu < 2 mg/dL.

Kod pacijenata sa CPT skorom ≤ 9, 74% (29/39) lečenih tenofoviridizoproksil sukcinatom i 94% (33/35) lečenih emtricitabinom i tenofoviridizoproksil sukcinatom, postignuto je smanjenje HBV DNK na < 400 kopija/mL nakon 48 nedelja lečenja.

Sve u svemu, podaci iz ove studije su suviše ograničeni da bi se iz njih dobili pouzdani zaključci o poređenju kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksil sukcinata sa tenofoviridizoproksil sukcinatom (videti Tabelu 7 ispod).

Tabela 7: efikasnost i bezbednost kod dekompenzovanih pacijenata u 48. nedelji

Parametar	Studija 174-0108		
	Tenofoviridizoproksil sukcinat 245 mg n=45	Emtricitabin 200 mg/tenofoviridizoproksil sukcinat 245 mg n=45	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n=22
Neuspeh tolerancije (trajna obustava leka zbog neželjenog dejstva) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrđeno povećanje serumskog kreatinina ≥ 0,5 mg/dl u odnosu na početni nivo ili potvrđen nivo fosfata < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNK < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT – normalni n (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Smanjenje CPT skora ≥ 2 u odnosu na početni n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Srednja razlika CPT skora u odnosu na početni	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja razlika MELD	-1,8	-2,3	-2,6

skora u odnosu na početni			
----------------------------------	--	--	--

^a p-vrednost poredeći kombinovane tenofovirske grupe sa entakavirskom grupom = 0,622

^b p-vrednost poredeći kombinovane tenofovirske grupe sa entakavirskom grupom = 1,000

Iskustvo nakon 48 nedelja u studiji GS-US-174-0108

Koristeći *noncompleter/switch = failure* analizu, 50% (21/42) ispitanika na terapiji tenofoviridizoproksil sukcinatom, 76% (28/37) na terapiji emtricitabinom i tenofoviridizoproksil sukcinatom i 52% (11/21) na terapiji entakavirom su postigli HBV DNK < 400 kopija/mL u 168. nedelji.

Iskustvo kod pacijenata sa lamivudine-rezistentnim HBV do 96. nedelje (studija GS-US-174-0121)

Efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila (kao sukcinata) od 245 mg je bila procenjena u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (GS-US-174-0121) na HBeAg pozitivnim i negativnim pacijentima (n=280) sa kompenzovanim oboljenjem jetre, viremijom (HBV DNK > 1000 IJ/mL) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudine (rtM204I/V ± rtL180M). Samo njih petoro je na početku studije imalo mutacije povezane sa rezistencijom na adefovir. 141 odrasli ispitanik je randomizovan u grupu sa tenofoviridizoproksil sukcinatom, a 139 njih u grupu sa kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksil sukcinata. Demografske karakteristike obe grupe na početku studije su bile slične. Na početku je 52,5% bilo HBeAg negativno, 47,5% HBeAg pozitivno, srednji nivo HBV DNK 6,5 log₁₀ kopija/mL, a srednji nivo ALT 79 J/l.

Nakon 96 nedelja lečenja, 126 od 141 ispitanika (89%) randomizovanih na tenofoviridizoproksil sukcinat je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL, a 49 od 79 (62%) je imalo ALT normalizaciju. Nakon 96 nedelja lečenja kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksil sukcinata, 120 od 139 ispitanika (86%) je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL, a 52 od 83 (63%) je imalo ALT normalizaciju. Među HBeAg pozitivnim pacijentima raspoređenim u grupu sa tenofoviridizoproksil sukcinatom, 10 od 65 (15%) je imalo HBeAg eliminaciju, a 7 od 65 (11%) je imalo anti-HBe serokonverziju do 96. nedelje. Među HBeAg pozitivnim pacijentima raspoređenim u grupu sa kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksil sukcinata, 9 od 68 (13%) je imalo HBeAg eliminaciju, a 7 od 68 (10%) je imalo anti-HBe serokonverziju do 96. nedelje. Nijedan ispitanik lečen tenofoviridizoproksil sukcinatom nije imao HBsAg eliminaciju, kao ni anti-HBs serokonverziju, dok je jedan pacijent na terapiji kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksil sukcinata imao HBsAg eliminaciju.

Klinička rezistencija

Četiri stotine dvadeset i šest HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n=250) i HBeAg pozitivnih pacijenata (GS-US-174-0103, n=176) prvobitno randomizovanih u dvostruko slepoj studiji sa tenofoviridizoproksil sukcinatom, a zatim prebačenih na otvoreno lečenje tenofoviridizoproksil sukcinatom, podvrgnuti su proceni promena u genotipu HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procene genotipa koje su sprovedene nad svim pacijentima 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. nedelji (n=2) monoterapije tenofoviridizoproksil sukcinatom, nisu pokazale mutacije povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil sukcinat.

Dvesta petnaest HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n=125) i HBeAg pozitivnih pacijenata (GS-US-174-0103, n=90) prvobitno randomizovanih u dvostruko slepoj studiji sa adenofovidipivoksilom, a zatim prebačenih na otvoreno lečenje tenofoviridizoproksil sukcinatom, podvrgnuti su proceni promena u genotipu HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procene genotipa koje su sprovedene nad svim pacijentima sa vrednostima HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji (n=16), 96. nedelji (n=5), 144. nedelji (n=1), 192. nedelji (n=2), 240. nedelji (n=1), 288. nedelji (n=1) i 384. nedelji (n=2) monoterapije tenofovir dizoproksil sukcinatom, nisu pokazale mutacije povezane sa rezistencijom na tenofovir dizoproksil sukcinat.

U studiji GS-US-174-0108, 45 pacijenata (uključujući njih 9 sa mutacijama povezanim sa rezistencijom na lamivudin

i/ili adefovirdipivoksil na početku studije), lečeni su tenofoviridizoproksil sukcinatom do 168 nedelja. Genotipski podaci iz sparenih HBV izolata sa početka i tokom lečenja su bili dostupni za 6/8 pacijenata sa HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji. U njima nije bilo zabeleženih supstitucija aminokiselina povezanih sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil sukcinat. Genotipska analiza je sprovedena kod 5 ispitanika u tenofoviridizoproksil sukcinat grupi nakon 48. nedelje. Ni kod jednog nije zabeležena supstitucija aminokiselina povezana sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil sukcinat.

U studiji GS-US-174-0121, 141 pacijent sa rezistencijom na lamivudin na početku studije, koristio je tenofoviridizoproksil sukcinat do 96 nedelja. Genotipski podaci iz sparenih HBV izolata sa početka i tokom lečenja su bili dostupni za 6/9 pacijenata sa HBV DNK > 400 kopija/mL prilikom poslednje tačke na tenofoviridizoproksil sukcinatu. U izolatima nije bilo zabeleženih supstitucija aminokiselina povezanih sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil sukcinat.

U pedijatrijskoj studiji (GS-US-174-0115), 52 pacijenta (uključujući njih 6 sa početnom mutacijom povezanom sa rezistencijom na lamivudin) je koristilo tenofoviridizoproksil sukcinat do 72 nedelje. Genotipska analiza je sprovedena kod svih ispitanika sa HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. (n=6) i 72. nedelji (n=5). U izolatima nije bilo zabeleženih supstitucija aminokiselina povezanih sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil sukcinat.

Pedijatrijska populacija

HIV-1

U studiji GS-US-104-0321, 87 prethodno lečene HIV-1 pozitivne dece starosti 12-18 godina, bilo je lečeno tenofoviridizoproksil sukcinatom (n=45) ili placebo (n=42) u kombinaciji sa OBR (*optimized background regimen*) tokom 48 nedelja. Zbog ograničenja studije, korist tenofoviridizoproksil sukcinat u odnosu na placebo nije mogla da se dokaže na osnovu nivoa HIV-1 RNK u plazmi u 24. nedelji. Ipak, očekuje se korist među adolescentima na osnovu ekstrapolacije rezultata iz populacije odraslih i poređenja farmakokinetičkih podataka (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata lečenih tenofoviridizoproksil sukcinatom ili placebo, srednji BMD Z-skor lumbalne kičme je bio -1,004, odnosno -0,809, a srednji BMD Z-skor celog tela -0,866, odnosno -0,584, na početku studije. Srednje promene u 48. nedelji (kraj dvostruko slepe faze) su bile -0,215, odnosno -0,165, za Z-skor lumbalne kičme i -0,254, odnosno -0,179, za Z-skor celog tela. Srednji rast BMD je bio manji u grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom, nego sa placebo. U 48. nedelji, šest adolescenata u grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom i jedan iz placebo grupe je imalo značajan gubitak BMD lumbalne kičme (opisano kao gubitak > 4%). Među 28 pacijenata koji su primali terapiju tenofoviridizoproksil sukcinatom tokom 96 nedelja, smanjenje BMD Z-skora je bilo -0,341 za lumbalnu kičmu i -0,458 za celo telo.

U studiji GS-US-104-0352, 97 prethodno lečene dece starosti 2-12 godina, sa stabilnom virološkom supresijom na režimu sa stavudinom ili zidovudinom, bilo je randomizovano ili da zameni svoju postojeću terapiju stavudinom/zidovudinom tenofoviridizoproksil sukcinatom (n=48) ili da nastavi po starom režimu (n=49) tokom 48 nedelja. U 48. nedelji, 83% pacijenata u grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom i 92% pacijenata u grupi sa stavudinom/zidovudinom je imalo HIV-1 RNK koncentraciju < 400 kopija/ml. Razlika u odnosu je mahom poticala od većeg broja prekida terapije u grupi lečenih tenofoviridizoproksil sukcinatom. Kada se ovi pacijenti isključe iz proračuna, 91% u tenofoviridizoproksil sukcinat grupi i 94% u stavudin/zidovudin grupi su imali HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/ml u 48. nedelji.

Kod dece su prijavljena smanjenja BMD. Na početku, među pacijentima lečenim tenofoviridizoproksil sukcinatom, odnosno stavudinom/zidovudinom, srednji BMD Z-skor lumbalne kičme je bio -1,034, odnosno 0,498, a srednji Z-skor celog tela -0,471, odnosno -0,386. Srednje promene BMD Z-skora u 48. nedelji (kraj faze randomizacije) su bile 0,032, odnosno 0,087 za lumbalnu kičmu i -0,184, odnosno -0,027 za celo telo. Srednji rast BMD za lumbalnu kičmu u 48. nedelji je bio sličan u obe grupe, a za celo telo je bio manji u grupi lečenih tenofoviridizoproksil sukcinatom. Jedan pacijent lečen tenofoviridizoproksil sukcinatom (i nijedan lečen stavudinom/zidovudinom) je imao značajno smanjenje

(> 4%) BMD-a lumbalne kičme u 48. nedelji. Kod 64 pacijenta lečenih tenofoviridizoproksil sukcinatom tokom 96 nedelja, BMD Z-skor je opao za -0,012 za lumbalnu kičmu, odnosno -0,038 za celo telo. Nije vršeno prilagođavanje BMD Z-skora visini i težini.

U studiji GS-US-104-0352, 4 od 89 pacijenata izloženih tenofoviridizoproksil sukcinatu je obustavilo lečenje zbog neželjenih reakcija koje odgovaraju proksimalnoj renalnoj tubulopatiji (srednje vreme izloženosti leku je bilo 104 nedelje).

Hronični hepatitis B

U studiji GS-US-174-0115, 106 HBeAg negativnih i pozitivnih pacijenata starosti 12-18 godina sa hroničnom HBV infekcijom (HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/ml, povišeni serumski ALT ($\geq 2x$ ULN) ili istorija povišenog nivoa serumskog ALT u poslednja 24 meseca) je bilo lečeno tenofoviridizoproksil sukcinatom 245 mg (n=52) ili placebo (n=54), tokom 72 nedelje. Ispitanici nisu smeli da budu prethodno lečeni tenofoviridizoproksil sukcinatom, ali su mogli da budu na režimu koji uključuje interferon (> 6 meseci pre skrininga) ili na bilo kom drugom režimu oralnim anti-HBV nukleozidom/nukleotidom, izuzev tenofoviridizoproksil sukcinata (> 16 nedelja pre skrininga). U 72. nedelji, ukupno 88% (46/52) u grupi lečenoj tenofoviridizoproksil sukcinatom i 0% (0/54) u placebo grupi su imali HBV DNK < 400 kopija/ml. 74% (26/35) pacijenata u grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom je imalo normalizovan ALT u 72. nedelji, u poređenju sa 31% (13/42) u placebo grupi. Odgovor na lečenje tenofoviridizoproksil sukcinatom je bilo uporedivo kod nukleoz(t)id-naivnih (n=20) i nukleoz(t)id-iskusnih (n=32) pacijenta, uključujući i pacijente rezistentne na lamivudin (n=6). 95% nukleoz(t)id-naivnih, 84% nukleoz(t)id-iskusnih pacijenata i 83% lamivudin-rezistentnih su postigli HBV DNK < 400 kopija/mL u 72. nedelji. 31 od 32 nukleoz(t)id-iskusna pacijenta je imalo prethodno iskustvo sa lamivudinom. U 72. nedelji, 96% (27/28) imuno-aktivnih pacijenata (HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/mL, serumski ALT > 1,5 x ULN) u grupi sa tenofoviridizoproksil sukcinatom i 0% (0/32) u placebo grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL. 75% (21/28) imuno-aktivnih pacijenata u tenofoviridizoproksil sukcinat grupi je imalo normalan ALT u 72. nedelji, u pređenju sa 34% (11/32) u placebo grupi.

Nijedan ispitanik nije dostigao primarnu sigurnosnu krajnju tačku smanjenja BMD lumbalne kičme od 6%. Među pacijentima na tenofoviridizoproksil sukcinatu, odnosno placebo, srednji BMD Z-skor lumbalne kičme je bio -0,43 (0,764 SD), odnosno -0,28 (0,813 SD), a srednji BMD Z-skor celog tela je bio -0,20 (1,126 SD), odnosno -0,26 (0,878 SD), na početku. Srednje smanjenje BMD Z-skora lumbalne kičme od početka do 72. nedelje kod pacijenata na tenofoviridizoproksil sukcinatu je bilo -0,05 (0,310 SD) i 0,07 (0,377 SD) kod pacijenata na placebo. Srednja vrednost promena BMD Z-skora kod pacijenata na tenofoviridizoproksil sukcinatu je bila -0,15 (0,379 SD), odnosno 0,06 (0,361 SD) kod pacijenata na placebo. BMD Z-skorovi nisu prilagođeni visini i težini. Srednji procentualni rast BMD-a celog tela, odnosno lumbalne kičme, od početka do 72. nedelje je bio 2,84%, odnosno 4,95%, kod pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil sukcinat. Ovi srednji procentualni porasti BMD-a su bili 2,53%, odnosno 3,19% niži, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Tri ispitanika u tenofoviridizoproksil sukcinat grupi i dva u placebo grupi su imali smanjenje BMD-a kičme > 4%.

Evropska agencija za lekove (EMA) je odložila obavezu podnošenja rezultata studija sa tenofoviridizoproksil sukcinatom kod jedne ili više pedijatrijskih populacija sa HIV-om i hroničnim hepatitisom B (videti odeljak 4.2. za podatke o upotrebi kod dece).

5.2. Farmakokinetički podaci

Tenofoviridizoproksil sukcinat 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.

Resorpcijaa

Nakon oralne primene tenofoviridizoproksil sukcinata kod pacijenata inficiranih HIV-om, tenofoviridizoproksil sukcinat

se brzo resorbuje i konvertuje u tenofovir. Primena višestrukih doza tenofoviridizoproksil sukcinata sa obrokom kod pacijenata inficiranih HIV-om dovela je do srednjih vrednosti (%CV) za C_{max}, AUC_{0-∞}, i C_{min} tenofovira od 326 (36,6%) nanograma/mL, 3,324 (41,2%) nanograma·h/mL i 64,4 (39,4%) nanograma/mL. Maksimalne koncentracije tenofovira su zabeležene u serumu u okviru jednog časa od doziranja natašte i u okviru dva časa pri uzimanju sa hranom. Oralna biološka raspoloživost tenofovira iz tenofoviridizoproksil sukcinata kod pacijenata natašte je bila približno 25%. Primena tenofoviridizoproksil sukcinata sa obrokom sa visokim sadržajem masti pojačala je oralnu biološku raspoloživost, sa povišenjem AUC za tenofovir za približno 40% i sa povišenjem C_{max} za približno 14%. Nakon prve doze tenofoviridizoproksil sukcinata kod sitih pacijenata, srednja C_{max} u serumu bila je u opsegu izmenu 213 i 375 nanograma/mL. Ipak, primena tenofoviridizoproksil sukcinata sa lakim obrokom nije imala značajne efekte na farmakokinetiku tenofovira.

Distribucija

Ocenjeno je da je zapremina distribucije tenofovira pri ravnotežnom stanju nakon intravenske primene približno 800 mL/kg. Nakon oralne primene tenofoviridizoproksil sukcinata, tenofovir se raspoređuje na većinu tkiva pri čemu su najviše koncentracije u bubregu, jetri i crevnom sadržaju (predklinička 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.

Biološka transformacija

In vitro ispitivanjima je utvrđeno da ni tenofoviridizoproksil sukcinat 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 ljudskih izoformi CYP450 koje su uključene u biotransformaciju lekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Tenofoviridizoproksil sukcinat pri koncentraciji od 100 mikromola/L nije imao efekta 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 tenofoviridizoproksil sukcinat i lekove koji se metabolišu pomoću CYP450.

Eliminacija

Tenofovir se primarno izlučuje preko bubrega, kako filtracijom, tako i aktivnim transportnim sistemom tubula, pri čemu se nakon intravenske primene, približno 70-80% doze izluči u urin nepromenjeno. 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 tubulska sekrecija važan sastavni deo eliminacije tenofovira. Nakon oralne primene, terminalno vreme polueliminacije tenofovira je približno od 12 do 18 časova.

Ispitivanjima je utvrđeno da je put aktivne tubularne sekrecije tenofovira influks u proksimalnu tubularnu ćeliju putem ljudskih organskih anjonskih transportera (hOAT) 1 i 3 i efluks u urin putem proteina otpornog na više lekova 4 (MRP 4).

Linearnost/nelinearnost

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

Godine

Farmakokinetička ispitivanja na deci i adolescentima (ispod 18 godina), kao i na starijim pacijentima (iznad 65 godina), nisu obavljena.

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 stanju ravnoteže je bila procenjivana kod 8 HIV-1 pozitivnih adolescenata starosti 12-18 godina, sa telesnom masom ≥ 35 kg. Srednje vredosti (\pm SD) c_{max} i PIK_{tau} su $0,38 \pm 0,13$ mcg/mL, odnosno $3,39 \pm 1,22$ mcg·h/mL. Izloženost tenofoviru kod jednodnevnog oralnog doziranja tenofovirdizoproksil sukcinata 245 mg adolescentima je bilo slično izloženosti kod jednodnevnog oralnog doziranja tenofovirdizoproksil sukcinata 245 mg odraslima.

Hronični hepatitis B: Izloženost tenofoviru u stanju ravnoteže kod jednodnevnog oralnog doziranja tenofovirdizoproksil sukcinata 245 mg adolescentima je bilo slično izloženosti kod jednodnevnog oralnog doziranja tenofovirdizoproksil sukcinata 245 mg odraslima.

Farmakoikntečke studije sa tenofovirdizoproksil sukcinatom nisu sprovedene kod dece mlađe od 12 godina, kao ni kod one sa bubrežnim oštećenjem.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira su odrenivani nakon oralne primene pojedinačne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg na 40 pacijenata koji nisu bili inficirani HIV-om i HBV-om sa različitim stepenom oštećenja 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 tenofoviru (%CV) se povećala sa 2,185 (12%) ng·h/ml kod ispitanika sa CrCl >80 mL/min na 3,064 (30%) nanograma·h/mL, 6,009 (42%) ng·h/mL odnosno 15,985 (45%) ng·h/ml kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem bubrega. Očekuje se da preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, sa produženim intervalom izmenu doza, dovedu do povišenih koncentracija u plazmi i nižih nivoa C_{min} kod pacijenata sa oštećenjem 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, izmenu dijaliza su koncentracije tenofovira značajno rastle tokom 48 časova, postižući srednju C_{max} od 1,032 nanograma/mL i srednju AUC_{0-48h} od 42,857 nanograma·h/mL.

Preporučuje se da se interval izmenu doza za tenofovirdizoproksil od 245 mg modifikuje kod 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

Farmakoikntečke studije sa tenofovirdizoproksil sukcinatom nisu sprovedene kod dece sa bubrežnim oštećenjem. Nema dovoljno podataka da bi se napravile preporuke o dozirajnu (videti odeljke 4.2. i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Pojedinačna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila je primenjena na pacijentima koji nisu inficirani HIV-om ili HBV-om, sa različitim stepenom oštećenja jetre na osnovu Child-Pugh-Turcotteove (CPT) klasifikacije. Farmakokinetika

tenofovira nije bila značajnije izmenjena kod pacijenata sa oštećenjem jetre, što ukazuje na to da kod ovih ispitanika prilagovanje doze nije potrebno. Srednje vrednosti (%CV) C_{max} i AUC_{0-∞} za tenofovir su bile 223 (34,8%) nanograma/mL odnosno 2,050 (50,8%) nanograma·h/mL, kod normalnih ispitanika, u poređenju sa 289 (46,0%) ng/ml i 2,310 (43,5%) nanograma·h/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem jetre i 305 (24,8%) nanograma/mL i 2,740 (44,0%) nanograma·h/mL kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Intracelularna farmakokinetika

Otkriveno je da je u neproliferišućim ljudskim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC), poluživot tenofovira difosfata bio približno 50 časova, pri čemu je poluvreme eliminacije u PBMC stimulisanim fitohemaglutininom bio približno 10 časova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nekliničke studije bezbednosti nisu pokazale posebnu opasnost za ljude. Nalazi studija toksičnosti prilikom ponovljenih doziranja kod pacova, pasa i majmuna pri nivoima izloženosti većim od ili jednakim onima koji se javljaju u kliničkoj praksi i sa mogućom povezanošću sa kliničkom upotrebom, pokazuju toksične efekte na bubrege i kosti i smanjenje koncentracije serumskog fosfata. Toksičnost na kosti je ispoljena kroz osteomalaciju (kod majmuna) i smanjenje BMD-a (kod pacova i pasa). Toksičnost na kosti kod mladih odraslih pacova i pasa je nastala pri izloženosti koja je $\geq 5x$ veća od izloženosti dece i odraslih pacijenata; toksičnost na kosti kod mladih inficiranih majmuna je nastajala nakon izloženosti vrlo visokim subkutanim dozama (izloženost $\geq 40x$ od izloženosti kod ljudi). Nalazi studija na pacovima i majmunima su pokazali da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata sa mogućim sekundarnim smanjenjem BMD-a, koje je povezano sa supstancom.

Studije genotoksičnosti su pokazale pozitivne rezultate u *in vitro* studijama na limfomu miša, nepouzdanu rezultate kod jednog soja korišćenog u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa na primarnim hepatocitima pacova, međutim, u *in vivo* mikronukleus testu na mišjoj kostnoj srži.

U studijama karcinogenosti na pacovima i miševima, uočena je mala incidence duodenalnih tumora pri ekstremno visokim oralnim dozama kod miševa. Mala je verovatnoća da ovi tumori mogu da budu od značaja kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i kunićima nisu pokazale efekte na parenje, plodnost, trudnoću ili razvoj fetusa. Ipak, tenofovirdizoproksil sukcinat je smanjio indeks vitalnosti i telesnu težinu mladunaca tokom studija peri- i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su bile toksične za majku.

Aktivna supstanca tenofovirdizoproksil sukcinat i njegovi glavni metabolite perzistiraju u prirodi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Laktoza, bezvodna

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Skrob, preželatinizirani (kukuruzni)

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat (E470b)

Film tablete:

Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)
Titan-dioksid (E171)
Polivinil alkohol (E1203)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe : 30 meseci.
Nakon prvog otvaranja: 30 dana kada se čuva na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrasnje pakovanje: HDPE boca sa plastičnim (polipropilenskim) sigurnosnim zatvaračem za decu i sa plastičnim HDPE kanisterom unutar boce koji sadrži silika gel. Boca sadrži 30 film tableta.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS DOO BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-01744-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

19.10.2016.god

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Broj rešenja: 515-01-01744-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra®; film tableta; 30 x (245 mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Maj, 2016.god.