



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Gilestra[®] Duo, film tableta, 245mg/200mg
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[®] Duo , 245mg/200mg, film tableta

INN: tenofovir, emtricitabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofovir dizoproksila (u obliku 300,6 mg tenofovir dizoproksil sukcinata) i 200 mg emtricitabina.

Pomoćna supstanca(e) sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 96 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Plave film tablete u obliku kapsule, bez oznaka sa obe strane. Dimenzije tablete su u proseku 19,3 mm x 8,8 mm \pm 5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gilestra Duo je fiksna kombinacija emtricitabina i tenofovir dizoproksila. Primena leka je indikovana u antiretrovirusnoj kombinovanoj terapiji u lečenju odraslih osoba starijih od 18. godina, koje su inficirane HIV-1 virusom.

Dokaz o koristi primene fiksne kombinacije emtricitabina i tenofovir dizoproksila u antiretrovirusnoj terapiji se zasniva samo na podacima dobijenim iz ispitivanja koja su obavljena kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora započeti lekar sa iskustvom u lečenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli: Preporučena doza Gilestra Duo je jedna tableta, primijenjena peroralno, a uzima se jedanput na dan. Za optimalnu resorpciju tenofovira preporučuje se uzimanje Gilestra Duo sa hranom. Čak i lagani obrok poboljšava resorpciju tenofovira iz kombinovane tablete (videti odeljak 5.2).

Kada je indikovano prekid terapije jednom od komponenti Gilestra Duo, ili kada je neophodna promena doze, na raspolaganju su odvojeni preparati emtricitabina i tenofovir dizoproksila. Pogledati Sažetak karakteristika leka za ove lekove.

Ako pacijent propusti da uzme dozu Gilestra Duo, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja leka, pacijent treba što pre da uzme lek Gilestra Duo sa hranom i zatim nastaviti da uzima lek prema svom normalnom rasporedu doziranja. Ako pacijent propusti da uzme dozu Gilestra Duo u roku dužem od 12 sati a već je blizu vreme za uzimanje sledeće doze, pacijent ne treba da uzme propuštenu dozu nego jednostavno da nastavi sa uzimanjem leka prema svom uobičajenom rasporedu doziranja.

Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra[®]Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

U slučaju da pacijent povraća a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja leka Gilestra Duo, treba uzeti drugu tabletu. Ako pacijent povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Gilestra Duo, nije potrebno uzeti još drugu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe: Ne postoje podaci na osnovu kojih bi se mogla preporučiti doza za pacijente starije od 65 godina. Ali, za odrasle ne bi trebalo prilagođavati preporučenu dnevnu dozu, osim ako ne postoji dokaz o postojanju insuficijencije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega: Emtricitabin i tenofovir eliminišu se izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu i tenofovirusu povećava kod pacijenata s poremećenom funkcijom bubrega. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i delotvornosti primene Gilestra Duo kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), a podaci o sigurnosti dugoročne primene kod blagog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min) još nisu procenjeni. Stoga kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega lek Gilestra Duo treba koristiti samo ako se smatra da će moguća korist terapije biti veće od mogućeg rizika. Kod pacijenata sa poremećajima u radu bubrega treba detaljno praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4). Prilagođavanje intervala doziranja preporučuje se za pacijente s klirensom kreatinina između 30 i 49 mL/min. To prilagođavanje doza nije potvrđeno u kliničkim ispitivanjima, pa kod tih pacijenata treba pažljivo pratiti klinički odgovor na lečenje (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Blago oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min): Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju Gilestra Duo jedanput na dan kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min): Preporučuje se primena leka Gilestra Duo svakih 48 sati, na temelju modela farmakokinetičkih podataka za pojedinačnu dozu emtricitabina i tenofovidizoproksil-sukcinata kod ispitanika koji nisu inficirani virusom HIV-a, s različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) kod pacijenta na hemodijalizi: lek Gilestra Duo se ne preporučuje pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i pacijentima kojima je potrebna hemodijaliza, jer se kombinovanom tabletom ne mogu postići odgovarajuća smanjenja doze.

Oštećenje funkcije jetre: Farmakokinetika leka Gilestra Duo i emtricitabina nije ispitana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika tenofovira ispitana je kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i kod tih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu tenofovidizoproksila. Na osnovu minimalnog metabolizma u jetri i eliminacije emtricitabina putem bubrega, malo je verovatno da će kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre biti potrebno prilagođavanje doze leka Gilestra Duo (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Ukoliko se lek Gilestra Duo isključi kod pacijenata koji su istovremeno inficirani virusima HIV-a i HBV-a, te pacijente treba pažljivo nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija: Bezbednost i efikasnost primene leka Gilestra Duo kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (videti deo 5.2).

Način primene

Tablete leka Gilestra Duo treba uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

Ukoliko pacijenti imaju poteškoća sa gutajnjem, tablete leka Gilestra Duo se može smrviti u približno 100 mL vode, soka od pomorandže ili soka od grožđa i odmah uzeti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Istovremena primena drugih lekova

Gilestra Duo se ne sme davati zajedno s drugim lekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovir dizoproksil ili s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (videti odeljak 4.5). Gilestra Duo se ne sme primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

Istovremena primena tenofoviridizoproksil i didanozina: ne preporučuje se. Istovremena primena tenofovir dizoproksila i didanozina rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od neželjenih reakcija povezanih s didanozinom (videti odeljak 4.5). Postoje izveštaji o retkim slučajevima pankreatitisa i laktatne acidoze, koji su katkada imali smrtni ishod.

Istovremena primena tenofoviridizoproksil i didanozina u dozi od 400 mg na dan je bila povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, verovatno zbog unutarćelijske interakcije koja je povećavala fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primenjena istovremeno s terapijom tenofovir dizoproksilom, bila je povezana sa izveštajima o visokoj stopi virološkog neuspeha unutar nekoliko ispitanih kombinacija.

Trostruka terapija nukleozidima

Postoje izveštaji o visokom stepenu virološkog neuspeha i pojavi rezistencije u početnom stadijumu kada se tenofovir dizoproksil kombinuje sa lamivudinom i abakavirom, kao i sa lamivudinom i didanozinom u režimu lečenja jedanput na dan. Između lamivudina i emtricitabina postoji velika strukturna sličnost, kao i sličnosti u farmakokinetici i farmakodinamici ova dva leka. Zato se mogu uočavati isti problemi ukoliko se lek Gilestra Duo primenjuje s trećim analogom nukleozida.

Oportunističke infekcije

Kod pacijenata koji primaju lek Gilestra Duo ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom lekara koji imaju iskustva u lečenju pacijenata sa bolestima povezanih sa HIV-om.

Prenos HIV-a

Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prenosa bolesti polnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prienosa bolesti u skladu s nacionalnim smernicama.

Oštećenje funkcije bubrega

Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra®Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

Emtricitabin i tenofovir se primarno izlučuju putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Pri upotrebi tenofovir dizoproksila u kliničkoj praksi, zabeležena je insuficijencija bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti odeljak 4.8).

Pre nego što se započne terapija lekom Gilestra Duo, preporučuje se da se izračuna klirens kreatinina kod svih pacijenata i da se takođe prati funkcija bubrega (klirens kreatinina i fosfati u serumu) nakon dve do četiri nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja i svakih tri do šest meseci nakon toga kod pacijenata koji nemaju bubrežne faktore rizika. Kod pacijenata sa rizikom od oštećenja funkcije bubrega, neophodno je češće pratiti funkciju bubrega.

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min), uključujući pacijente na hemodijalizi: Bezbednost primene leka Gilestra Duo kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 mL/min) proučavan je u vrlo malom opsegu. Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja kod pacijenata s klirensom kreatinina između 30-49 mL/min (videti odeljak 4.2). Ograničeni broj podataka iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da produženi interval doziranja nije optimalan i da može rezultirati povećanom toksičnošću i mogućim neadekvatnim odgovorom.

Nadalje, u malom kliničkom ispitivanju, podgrupa pacijenata s klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min koji su primali tenofovir dizoproksil u kombinaciji s emtricitabinom svaka 24 sata imala je 2-4 puta veću izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Stoga je potrebna oprezna procena odnosa koristi i rizika kad se lek Gilestra Duo koristi kod pacijenata s klirensom kreatinina < 60 mL/min, a funkciju bubrega treba pažljivo pratiti. Dodatno, klinički odgovor na lečenje treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji primaju lek Gilestra Duo u produženom intervalu doziranja. Upotreba leka Gilestra Duo se ne preporučuje pacijentima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza, budući da se odgovarajuća smanjenja doze ne mogu postići kombinovanom tabletom (videti odeljak 4.2 i 5.2).

Ukoliko je fosfat u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 mL/min kod bilo kojeg pacijenta koji prima lek Gilestra Duo, u okviru jedne nedelje treba ponovno oceniti funkciju bubrega, uključujući merenja koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Takođe, treba razmotriti mogućnost prekida lečenja lekom Gilestra Duo kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina snižen na < 50 mL/min ili kod kojih je fosfat u serumu snižen na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Prekid lečenja lekom Gilestra Duo takođe treba razmotriti u slučaju progresivnog pada funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Upotrebu leka Gilestra Duo treba izbegavati istovremeno s primenom ili neposredno nakon primene nefrotoksičnog leka (videti odeljak 4.5). Ako se istovremena primena leka Gilestra Duo i nefrotoksičnih lekova ne može izbeći, potrebno je svake nedelje proveravati funkciju bubrega

Zabeleženi su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su lečeni tenofovirusom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), a kod kojih postoji visok faktor od bubrežne disfunkcije. Ukoliko se lek Gilestra Duo primenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je proveravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Veći rizik od oštećenja funkcije bubrega zabeležen je kod pacijenata koji primaju tenofovir dizoproksil u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirumom ili kobicistatom. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega kod tih pacijenata (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata kod kojih postoje bubrežni faktori rizika treba pažljivo proceniti istovremenu primenu tenofovir dizoproksila sa pojačanim inhibitorom proteaze.

Pacijenti s HIV-1 koji nose mutacije

Primenu leka Gilestra Duo treba izbegavati kod pacijenata s HIV-1 koji nose mutaciju K65R, a koji su već bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 5.1).

Delovanje na kosti

Tokom kontrolisanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 144 nedelje tokom kojeg su se poredili tenofovir dizoproksil i stavudin u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji, u obe terapijske grupe je primećen blagi pad mineralne gustine kostiju kuka i kičme. Smanjenja mineralne gustine kostiju kičme i promene u biomarkerima kostiju u odnosu na osnovnu vrednost bili su značajno veći u terapijskoj grupi s tenofovir-dizoproksil-fumaratom 144-te nedelje. Smanjenje mineralne gustine kostiju kuka bilo je značajno veće u ovoj grupi sve do 96 nedelje. Ipak, nije bilo povećanog rizika od fraktura, niti dokaza o klinički relevantnim komplikacijama na kostima tokom 144 nedelje. Ukoliko se sumnja na komplikacije na kostima, treba obaviti odgovarajuće konsultacije.

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 na kostima (koje rijetko pridonose prijelomima) mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (videti odeljak 4.8). U slučaju sumnje na abnormalnosti na kostima, potrebno je konsultovati se sa lekarom.

Pacijenti s HIV-om i koinfekcijom virusom hepatitisa B ili C: Pacijenti s hroničnim hepatitisom B ili C lečeni antiretroviralnom terapijom su pod povećanim rizikom od teških i potencijalno fatalnih neželjenih reakcija na nivou jetre.

Lekari treba da pridržavaju važećih smernica za lečenje HIV-a u cilju optimalnog lečenja HIV infekcije kod pacijenata koinficiranih virusom hepatitisa B (HBV).

U slučaju postojanja konkomitantne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je pogledati relevantni Sažetak karakteristika leka za te lekove.

Bezbednost i efikasnost leka Gilestra Duo nisu utvrđeni kod lečenja hronične infekcije HBV. Emtricitabin i tenofovir, pojedinačno i u kombinaciji, su u okviru farmakodinamskih ispitivanja pokazali aktivnost protiv HBV (videti odeljak 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje na to da emtricitabin i tenofovir disoproksil fumarat imaju anti-HBV aktivnost kada se koriste u kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji za kontrolu HIV infekcije.

Prekid lečenja lekom Gilestra Duo kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Pacijente istovremeno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu lečenje lekom Gilestra Duo, treba pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu od najmanje nekoliko meseci nakon prekida lečenja. Ako je to potrebno, nastavak terapije za hepatitis B može biti opravdan. Kod pacijenata s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid lečenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon lečenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Oboljenje jetre

Bezbednost i efikasnost leka Gilestra Duo nisu utvrđeni kod pacijenata sa značajnim prethodnim

Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra® Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

poremećajima funkcije jetre. Farmakokinetika leka Gilestra Duo i emtricitabina nije ispitivana kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika tenofovira je ispitivana kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre i prilagođavanja doze nisu potrebna kod ovih pacijenata. Na osnovu minimalnog metabolizma u jetri i bubrežnog puta eliminacije emtricitabina, nije verovatno da će kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre biti potrebno prilagođavanje doze leka Gilestra Duo (videti odeljak 5.2).

Pacijenti s prethodnom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povišenu učestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), i treba ih pažljivo pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre kod ovih pacijenata, mora se razmotriti privremeni ili konačni prestanak terapije.

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 narušenog zdravlja 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 analogi nukleozida i nukleotida izazivaju varijabilni stepen oštećenja mitohondrija. Postoje izveštaji o disfunkciji mitohondrija kod HIV negativne dece koja su *in utero* i/ili postnatalno bila izložena analogima nukleozida. Osnovni neželjeni događaji koji su bili prijavljeni su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija), metabolički događaji (hiperlaktatemija, povišenje lipaza). Ovi događaji su obično prolazni. Prijavljeni su neki neurološki poremećaji s 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 imunološke reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku uspostavljanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART), inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene se može javiti i dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili do pogoršanja simptoma. Ove reakcije su tipično primećene tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci od započinjanja CART. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne infekcije mikobakterijom i *Pneumocystis carinii* pneumonija. Bilo koje inflamatorne simptome treba proceniti i, kada je to neophodno, započeti terapiju.

Autoimuni poremećaji (poput Graves-ova bolesti) takođe su zabeleženi u okruženju imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti mnogo meseci nakon početka lečenja.

Kod pacijenata inficiranih HIV-om koji istovremeno imaju infekciju virusom hepatitisa B, nakon uvođenja antiretrovirusne terapije mogu nastupiti akutne egzacerbacije hepatitisa povezane sa sindromom imunološke reaktivacije.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, Broj rešenja: 515-01-01983-15-000 od 19.10.2016. za lek Gilestra®Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

tešku imunosupresiju, povišeni indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni pogotovo kod pacijenata s uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili s dugoročnom ekspozicijom kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Pacijente treba savetovati da zatraže medicinski savet ukoliko oseću bolove u zglobovima, ukočenost u zglobovima ili teškoće pri kretanju.

Starije osobe

Gilestra Duo, nije ispitivana kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primeniti oprez kad se stariji pacijenti leče Gilestra Duo tabletama.

Gilestra Duo sadrži laktozu. Zbog toga pacijenti s retkim naslednim problemima netolerancije galaktoze, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Gilestra Duo sadrži emtricitabin i tenofovir dizoproksil, tako da sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primeni tih lekova mogu nastati i sa kombinacijom emtricitabina i tenofovir dizoproksila. Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih. Farmakokinetika ravnotežnog stanja emtricitabina i tenofovira nisu bile narušene kada su emtricitabin i tenofovir dizoproksil bili primenjeni zajedno naspram svakog farmaceutskog proizvoda datog pojedinačno.

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija su pokazala da je potencijal za interakcije posredovane CYP450 koje uključuju emtricitabin i tenofovir dizoproksil s drugim lekovima nizak.

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Zbog sličnosti s emtricitabinom, lek Gilestra Duo se ne sme primenjivati istovremeno s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (videti odeljak 4.4).

Lek Gilestra Duo se, kao fiksna kombinacija, ne sme primenjivati istovremeno s drugim lekovima koji sadrže te iste komponente, emtricitabin ili tenofovir dizoproksil.

Lek Gilestra Duo se ne sme istovremeno primenjivati sa adefovir dipivoksilom.

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primena leka Gilestra Duo i didanozina (videti odeljak 4.4 i Tabelu 1).

Lekovi koji se eliminišu putem bubrega: Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminišu putem bubrega, istovremena primena leka Gilestra Duo i lekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se takmiče za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primenjenih lekova.

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

Druge interakcije

Interakcije između komponenti leka Gilestra Duo i inhibitora proteaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze navedene su u sledećoj Tabeli 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, bez promene kao “↔”, dvaput na dan kao “b.i.d.” i jedanput na dan kao “q.d.”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tabela 1: Interakcije između pojedinih komponenti Gilestra® Duo i drugih lekova

Lekovi prema terapijskim područjima	Efekti na nivo lekova Procenat prosečne promene AUC, Cmax, Cmin sa 90%-tnim intervalima pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primenu sa (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 300mg)
ANTIINFektivNI LEKOVI		
Antiretrovirusni lekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofoviridizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati neželjene reakcije povezane sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana	
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridizoproksilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati neželjene reakcije povezane sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridizoproksilfumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati neželjene reakcije povezane sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lekovi prema terapijskim područjima	Efekat na nivo lekova Procenat prosečne promene AUC, Cmax, Cmin uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primenu sa (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 300 mg)
NRTI		
Didanozin/Tenofoviridizoproksilfumarat	Istovremena primena tenofoviridizoproksila i	Ne preporučuje se istovremena primena leka Gilestra Duo i

	<p>didanozina rezultira 40-60% -tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od neželjenih reakcija povezanih s didanozinom. Zabeleženi su retki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, moguće zbog intracelularne interakcije koja povećava fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg primenjena zajedno s tenofoviridizoproksilom povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.</p>	<p>didanozina (videti odeljak 4.4).</p>
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Ispitivanja sprovedena s drugim lekovima

Emtricitabin: *In vitro*, emtricitabin nije inhibirao metabolizam uz pomoć nekih od sledećih izoenzima CYP450 u ljudi: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Emtricitabin nije inhibirao enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kad se emtricitabin primenjuje istovremeno s indinavirom, zidovudinom, stavudinom ili famciklovirom.

Tenofovir dizoproksil: Istovremena primena lamivudina, indinavira, efavirenza, nelfinavira ili sakvinavira (pojačano ritonavirovom), metadona, ribavirina, rifampicina, adefovir dipivoksila ili hormonske kontracepcije norgestimat/etinil estradiolom s tenofovir dizoproksilom nije rezultirala nikakvim klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama.

Gilestra Duo: Istovremena primena takrolimusa i leka Gilestra Duo nije rezultirala nikakvom klinički značajnom farmakokinetičkom interakcijom.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofoviridizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primena Gilestra Duo ako je to potrebno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga se lek Gilestra Duo ne sme primenjivati tokom dojenja.

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

Plodnost

Nema podataka o uticaju leka Gilestra Duo na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte emtricitabina ili tenofovir dizoproksila 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 ispitivan. Ipak, pacijente treba obavestiti da je tokom terapije tenofovir dizoproksilom prijavljivana vrtoglavica.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila sigurnosti primjene

U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), najčešće zabeležene neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane s emtricitabinom i/ili tenofovir dizoproksilom, bile su mučnina (12%) i proliv (7%) (vidjeti odeljak 5.1). Bezbednosni profil primene emtricitabina i tenofovira dizoproksila u tom ispitivanju odgovarao je prethodnom iskustvu kada se svaki od tih lekova primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lekovima.

Kod pacijenata koji su primali tenofovir dizoproksil fumarat zabeleženi su retki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (retko doprinoseći prelomima). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega kod pacijenata koji primaju lek Gilestra Duo (videti odeljak 4.4).

Ne preporučuje se istovremena primena tenofovira dizoproksila i didanozina, jer to može dovesti do povećanog rizika neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5). Retko su zabeleženi pankreatitis i laktatna acidoza, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Prekid terapije emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om, može biti povezan s teškim akutnim pogoršanjima hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje se na temelju kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja leka u promet smatra da su barem moguće povezane s lečenjem sastojcima leka Gilestra Duo, navedene su niže u Tablici 2 po sistemima organa i učestalosti. Unutar svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kao veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili retke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$).

Tablica 2: Tablični prikaz neželjenih reakcija povezanih s individualnim komponentama leka Gilestra Duo na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovir dizoproksil fumarat
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:</i>		
Često:	neutropenija	
Povremeno:	anemija ²	



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

<i>Imunski poremećaji:</i>		
Često:	alergijske reakcije	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane:</i>		
Veoma često:		hipofosfatemija ¹
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Povremeno:		hipokaliemija ¹
Retko:		Laktatna acidoza ²
<i>Psijatrijski poremećaji:</i>		
Često:	nesanica, abnormalni snovi	
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>		
Veoma često	glavobolja	vrtoglavica
Često:	vrtoglavica	glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>		
Veoma često:	proliv, mučnina	proliv, povraćanje, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu pankreasnu amilazu, povišena serumska lipaza, povraćanje, bol u truhu, dispepsija	bol u truhu, distenzija truha, flatulencija
Povremeno:		pankreatitis ²
<i>Hepatobilijarni poremećaji:</i>		
Često:	Povišeni nivoi serumske aspartat aminotransferaze (AST) /ili povišeni nivoi serumske alanin aminotransferaze (ALT)	povišene transaminaze
Retko:		steatoza jetre, hepatitis
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:</i>		
Veoma često:		osip
Često:	vezikulobulozni osip, pustularni osip, makulopapularni osip, pruritus, urtikarija, poremećaj boje kože (pojačana pigmentacija) ²	
Povremeno:	Angioedem ³	
Retko:		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:</i>		
Veoma često:	povišena kreatin kinaza	
Povremeno:		rabdomioliza ¹ , slabost u mišićima
Retko:		osteomalacija (manifestuje se kao bol u kostima i retko doprinosi prelomima) ^{1,3} , miopatija ¹
Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksilfumarat
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:</i>		
Povremeno:		povišen kreatinin, proteinurija

Retko:		bubrežna insuficijencija (akutna i hronična), akutna tubularna nekroza, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ³ , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primene:</i>		
Veoma često:		astenija
Često:	bol, astenija	

1 Ova neželjena reakcija može nastati kao posledica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofoviridizoproksilfumaratom ako tubulopatija nije prisutna.

2 Anemija je bila česta, a promena boje kože (povećana pigmentacija) veoma česta kad se emtricitabin primjenjivao kod pedijatrijskih pacijenata.

3 Ova neželjena reakcija prepoznata je tokom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije zapažena u randomiziranim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima emtricitabina kod odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om ili u randomiziranim kontrolisanim ispitivanjima tenofoviridizoproksilfumarata ili programu proširenog pristupa terapiji tenofoviridizoproksilfumaratom. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja pacijenata izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofoviridizoproksilfumaratu u randomiziranim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje funkcije bubrega: lek Gilestra Duo može da uzrokuje oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8). Proksimalna bubrežna tubulopatija generalno se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilfumaratom. Međutim, kod nekih pacijenata smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno rešilo i pored prekida terapije tenofoviridizoproksilfumarata. Pacijenti s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti sa već postojećim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega uprkos prekida terapije tenofovir dizoproksilfumaratom (videti odeljak 4.4).

Interakcija sa didanozinom: Ne preporučuje se istovremena primena tenofovir dizoproksilfumarata i didanozina, jer rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (videti odeljak 4.5). U retkim slučajevima su zabeleženi pankreatitis i laktatna acidoza, ponekad sa smrtnim ishodom.

Sindrom imunske reaktivacije: Kod pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku otpočinjanja CART-a može nastati inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti) takođe su zabeleženi; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno meseci nakon početka lečenja (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza: Zabeleženi su slučajevi osteonekroze, pogotovo kod pacijenata s generalno prihvaćenim faktorima rizika, uznapređovalim HIV oboljenjem ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (videti odeljak 4.4).

Lipodistrofija je povezana sa tenofoviridizoproksil-fumaratom i emtricitabinom (videti odeljke 4.4 i 4.8)

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno dostupnih podataka o sigurnosti primene kod dece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primena leka Gilestra Duo kod ove populacije (videti odeljak 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe: Gilestra Duo se nije ispitivala kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potreban oprez prilikom lečenja starijih pacijenata lekom Gilestra Duo (videti odeljak 4.4).

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovir dizoproksil može prouzrokovati bubrežnu toksičnost, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega kod svih pacijenata sa oštećenjem bubrega koji se leči lekom Gilestra Duo. (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacijenti istovremeno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničeni broj pacijenata bio istovremeno inficiran HBV-om (n=13) ili HCV-om (n=26). Profil neželjenih reakcija emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata kod pacijenata s istovremenom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen kod pacijenata zaraženih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. Međutim, kao što se u toj populaciji pacijenata moglo očekivati, porast vrednosti AST i ALT bio je češći nego u opštoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: Kod pacijenata s HIV-om koji su istovremeno imali infekciju HBV-om, nakon prekida lečenja hepatitis se mogao klinički i laboratorijski dokazati (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja pacijent mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno lečenje. Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra®Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitor nukleozidne reverzne transkriptaze

ATC kod: J05AR03

Mehanizam delovanja i farmakodinamski efekti

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovir dizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za humani virus imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2) i virus hepatitisa B.

Ćelijski enzimi fosforilišu emtricitabina i tenofovira u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilisati kada se zajedno kombiniraju unutar ćelija. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što dovodi do prekida lanca DNK.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNK polimeraze sisara, a toksičnost i nisu postojali dokazi o toksičnosti na mitohondrije *in vitro* i *in vivo*.

Antivirusno delovanje in vitro: Sinergističko antivirusno delovanje zapaženo je pri kombinaciji emtricitabina i tenofovira *in vitro*. Aditivni do sinergistički učinci opaženi su u ispitivanjima kombinacije s inhibitorima proteaze i s nukleozidnim i ne-nukleozidnim analogima inhibitorima reverzne transkriptaze HIV-a.

Rezistencija: Rezistencija je bila opažena *in vitro* i u nekih pacijenata inficiranih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I uz emtricitabin ili mutacije K65R uz tenofovir. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izazvati s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na ove lekove plus lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovir dizoproksilfumarat potrebno je izbegavati kod pacijenata s HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

Pacijenti kod kojih je HIV-1 izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; thymidine-analogue associated mutations), koje su uključivale bilo M41L ili L210W mutaciju reverzne transkriptaze, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovir-dizoproksilfumarat.

In vivo rezistencija (pacijenti koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima): U otvorenom, randomizovanom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) na pacijentima koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, sprovedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima HIV-1 od svih pacijenata s potvrđenim HIV RNK > 400 kopija/mL u 48., 96. ili 144. nedelji ili u vreme prevremenog prekida uzimanja ispitivanog leka. Počevši od 144. nedelje:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih kod pacijenata iz grupe emtricitabin/tenofovir-dizoproksilfumarat/efavirenz, kao i u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih kod pacijenata iz grupe lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji poredi grupu emtricitabin+tenofovir dizoproksil sa grupom (lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).
- Ni jedan analizirani virus nije sadržao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, prevashodno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19

(68%) pacijenata u grupi s emtricitabin/tenofovir dizoproksil fumarat/efavirenz te kod virusa u 21/29 (72%) pacijenata u komparativnoj grupi.

Klinička bezbednost i efikasnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), pacijenti inficirani s HIV-1 koji prije nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofovir dizoproksil i efavirenz (n=255) po režimu doziranja jedanput na dan, ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina (Combivir) davanu dva puta na dan i efavirenz jedanput na dan (n=254). Pacijentima u grupi emtricitabin i tenofovir dizoproksil davana je emtricitabin i tenofovir dizoproksil i efavirenz od 96. do 144. nedelje. Na početku su randomizovane grupe imale sličanu srednju vrednost HIV-1 RNK u plazmi (5,02 i 5,00 log₁₀ kopija/mL) i broj CD4 ćelija (233 i 241 ćelija/mm³).

Primarna mjera ishoda delotvornosti u ovom ispitivanju bila je postizanje i održavanje potvrđene HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/mL tokom 48 nedelja. Sekundarne analize efikasnosti tokom 144 nedelja uključivale udeo pacijenata s HIV-1 RNK koncentracijama < 400 ili < 50 kopija/mL i promenu broja CD4 ćelija u odnosu na početnu vrednost.

Podaci o primarnim parametrima efikasnosti nakon 48 nedelja pokazali su da je kombinacija emtricitabina, tenofovir dizoproksil fumarata i efavirenza imala veću antivirusnu delotvornost u poredjenju s fiksnom kombinacijom lamivudina i zidovudina (Combivir) s efavirenzom, kako je pokazano u Tablici 3.

Podaci o sekundarnom parametru efikasnosti nakon 144 nedelje takođe su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3: Podaci o efikasnosti u 48. i 144. Nedelji ispitivanja GS-01-934 u kojem su emtricitabin, tenofovir dizoproksil i efavirenz davani pacijentima s HIV-1 infekcijom, koji pre nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom

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

* Pacijentima koji su primali emtricitabin, tenofovir dizoproksil i efavirenz, davan je emtricitabin, tenofovir
Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra® Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

dizoproksil plus efavirenz od 96. do 144. nedelje.

** p-vrednost zasnovana na Cochran-Mantel-Haenszelovu testu stratifikovana prema početnom broju CD4 ćelija
TLOVR = vreme do gubitka virološkog odgovora

a: Van Elterenov test

U posebnom randomiziranom kliničkom ispitivanju (M02-418) 190 odraslih osoba, koje ranije nisu primale antiretrovirusnu terapiju, takođe je bilo lečeno jedanput na dan emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirovom davanoj jedanput ili dvaput na dan. U 48. nedelji je 70% odnosno 64% pacijenata pokazalo HIV-1 RNK < 50 kopija/mL uz režim doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan. Srednje vrednosti broja CD4 ćelija od početne vrednosti bile su +185 ćelija/mm³ odnosno +196 ćelija/mm³ kod režima doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan.

Ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata koji su bili istovremeno inficirani s HIV-om i HBV-om, navodi na zaključak da lečenje s emtricitabinom ili tenofoviridiproksilfumaratom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontrolisanja infekcije HIV-om, takođe rezultira smanjenjem HBV DNK (smanjenje od 3 log₁₀ odnosno smanjenje od 4 do 5 log₁₀) (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Gilestra Duo kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete leka Gilestra Duo s jednom 200 mg tvrdom kapsulom emtricitabina i jednom 245 mg filmom obloženom tabletom tenofovir dizoproksila, utvrđena je nakon primene jednostruke doze kod zdravih ispitanika natašte. Nakon peroralne primjene leka Gilestra Duo kod zdravih ispitanika, emtricitabin i tenofovir dizoproksil se vrlo brzo resorbuju, a tenofovir dizoproksil se pretvara u tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina i tenofovira zapažaju se u serumu unutar 0,5 do 3,0 h od doziranja natašte. Uzimanje leka s hranom rezultiralo je odlaganjem od približno tri četvrtine sata u postizanju maksimalnih koncentracija tenofovira i porastom vrednosti PIK i C_{max} za tenofovir od približno 35% odnosno 15%, kada je lek uziman s obrokom bogatim mastima ili s laganim obrokom, u poređenju s uzimanjem natašte. Da bi se optimizirala resorpcija tenofovira, preporučuje se da se lek Gilestra Duo uzima s hranom.

Distribucija

Nakon intravenske primene volumen distribucije emtricitabina i tenofovira bio je približno 1,4 l/kg odnosno 800 mL/kg. Nakon peroralne primene emtricitabina i tenofovira dizoproksila, emtricitabin i tenofovir se široko distribuiraju u telu. *In vitro* vezivanje emtricitabina za humane plazmatske proteine bilo je < 4% i nije zavisilo od koncentracije u rasponu od 0,02 do 200 mikrograma/mL. *In vitro* proteinsko vezivanje tenofovira na proteine plazme ili seruma bilo je manje od 0,7 odnosno 7,2%, u opsegu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 mikrograma/mL.

Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (oko 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofovir dizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Ni emtricitabin ni tenofovir *in vitro* nisu inhibirali metabolizam lekova koji je posredovan bilo kojim od glavnih humanih izoformi ljudskog CYP450 uključenih u biotransformaciju lekova. Takođe, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji

je odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izoluje iz mokraće (oko 86%) i fecesom (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolovano je u urinu u obliku tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u proseku je iznosio 307 mL/min. Nakon peroralne primene, poluvreme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

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

Starije osobe

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja emtricitabina ili tenofovira kod starijih osoba (starijih od 65 godina).

Pol

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

Etnička pripadnost

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

Pedijatrijska populacija

Generalno, farmakokinetika emtricitabina u odojčadi, dece i adolescenata (starosti od 4 meseca do 18 godina) slična je farmakokinetici koja se zapaža kod odraslih osoba. Farmakokinetička ispitivanja s tenofovirom nisu provedena kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za emtricitabin i tenofovir nakon istovremene primene u okviru odvojenih preparata ili kao lek Gilestra Duo kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofovir dizoproksila kod pacijenata koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stepen oštećenja funkcije bubrega. Stepent oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je CrCl > 80 mL/min; blago oštećenje uz CrCl = 50-79 mL/min; umereno oštećenje uz CrCl = 30-49 mL/min i teško oštećenje uz CrCl = 10-29 mL/min).

Prosečna je vrednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25%) mikrograma•h/mL u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, na 20 (6%) mikrograma•h/mL, 25 (23%) mikrograma•h/mL i 34 (6%) mikrograma•h/mL, kod pacijenata s blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Prosečna vrednost (% koeficijenta varijacije CV) izloženosti tenofoviru se povećala s 2,185 (12%) mikrograma•h/mL kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, na 3064 (30%) nanograma•h/mL, 6009 (42%) nanograma•h/mL i 15 985 (45%) nanograma•h/mL kod pacijenata s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Očekuje se da će produženi interval između doza za lek Gilestra Duo kod pacijenata s umerenim oštećenjem funkcije bubrega dovesti do povećanja maksimalnih koncentracija u plazmi i nižih nivoa C_{min} u poredjenju s

Broj rešenja: 515-01-01983-15-001 od 19.10.2016. za lek Gilestra®Duo, film tableta, 30 x (245/200 mg)

pacijentima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kliničke implikacije nisu poznate.

Kod pacijenata s bubrežnom bolešću u terminalnoj fazi (ESRD, end-stage renal disease) koji zahtevaju hemodijalizu, izloženost leku između dijaliza znatno se povećala tokom 72 sata na 53 (19%) mikrograma•h/mL emtricitabina, a tokom 48 sati na 42 857 (29%) nanograma•h/mL tenofovira.

Preporučuje se da se interval između doza za lek Gilestra Duo prilagodi kod pacijenata s klirensom kreatinina između 30 i 49 mL/min. Primena leka Gilestra Duo nije prikladna za pacijente s CrCl < 30 mL/min ili za osobe na hemodijalizi (videti odeljak 4.2).

Sprovedeno je malo kliničko ispitivanje da bi se procenila sigurnost primene, antivirusno delovanje i farmakokinetika tenofovir dizoproksila u kombinaciji s emtricitabinom kod pacijenata koji su inficirani HIV-om i imaju različite stepene oštećenja funkcije bubrega. Podgrupa pacijenata s početnim klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min, koji su primali dozu jedanput na dan, imala je 2-4 puta povećanu izloženost tenofoviru i pogoršanje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika Gilestra Duo nije ispitana kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, malo je verovatno da bi bilo potrebno prilagođavanje doze leka Gilestra Duo kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre.

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

Jednokratna doza tenofovir dizoproksila od 245 mg bila je primenjena na pacijentima koji nisu inficirani HIV-om, s različitim stepenom oštećenja funkcije jetre definisanim prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikaciji.

Farmakokinetika tenofovira nije se bitno promenila kod ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da kod tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. Kod normalnih ispitanika prosečne vrednosti (%CV) C_{max} i PIK_{0-∞} tenofovira bile su 223 (34,8%) nanograma/mL odnosno 2050 (50,8%) nanograma•h/mL, u poređenju s 289 (46,0%) nanograma/mL i 2310 (43,5%) nanograma•h/mL kod ispitanika s umerenim oštećenjem funkcije jetre, te 305 (24,8%) nanograma/mL i 2740 (44,0%) nanograma•h/mL kod ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Emtricitabin: Pretklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na posebne rizike po ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti nakon ponovljenih doza i genotoksičnosti kancerogenog potencijala i toksičnosti po reprodukciju i razvoj.

Tenofovir dizoproksilfumarat:

Pretkliničke farmakološke 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 supkutanim dozama (izloženost $\geq 40x$ od izloženosti kod ljudi). Nalazi studija na pacovima i majmunima su pokazali da postoji smanjenje intestinalne resorpcije fosfata sa mogućim sekundarnim smanjenjem gustine kostiju BMD-a,

koje je povezano sa supstancom.

Studije genotoksičnosti su pokazale pozitivne rezultate u *in vitro* studijama na limfomu miša, nepouzdana rezultate kod jednog soja korišćenog u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa na primarnim hepatocitima pacova. Međutim, rezultati su bili negativni na *in vivo* testu mikronukleusa na koštanoj srži miševa.

U studijama karcinogenosti na pacovima i miševima, uočena je niska incidenca 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, tenofovir dizoproksil sukcinat je smanjio indeks vitalnosti i telesnu masu mladunaca tokom studija peri- i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su bile toksične za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovir dizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog meseca ili manje s kombinacijom tih aktivnih supstanci nisu pokazala egzacerbaciju toksikoloških efekata u poređenju sa ispitivanjima sprovedenim sa svakom od komponenata leka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Skrob kukuruzni preželatinizovani

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat (E470b)

Film omotač:

Polivinil alkohol (E1203)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 30 meseci.

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

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

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

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

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-01983-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

19.10.2016.god..

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2016.god.