

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Gilestra<sup>®</sup>, 245 mg, film tablete

INN: tenofovir

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku 300,6 mg tenofovirdizoproksil-sukcinata).

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti 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 odraslih pacijenata inficiranih HIV-1 virusom zasniva se na rezultatima jedne studije na pacijenatima koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. *treatment naive patients*), uključujući pacijente sa visokom koncentracijom virusa (>100000 kopija/mL) i rezultatima studija u kojima je lek Gilestra bio dodat stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom trostrukoj terapiji) kod pacijenata prethodno lečenih antiretrovirusnim lekovima čiji je rani virološki odgovor bio neuspešan (<10000 kopija/mL, pri čemu je većina pacijenata imala <5000 kopija/mL).

Lek Gilestra je takođe indikovano za lečenje HIV-1 infekcije kod adolescenata od 12 do <18 godina koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili kod toksičnosti koje onemogućavaju upotrebu lekova prve terapijske 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 i trajno povećanim vrednostima serumske alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu ili histološkim nalazom aktivne inflamacije i/ili fibroze (videti odeljak 5.1).
- dokazanim prisustvom virusa hepatitis B koji je rezistentan na lamivudin (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 uzrasta od 12 do < 18 godina sa:

- kompenzovanim oboljenjem jetre i dokazima aktivne imunske bolesti, tj. aktivne virusne replikacije i trajno povećanim vrednostima alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu ili sa histološkim nalazima umerene do teške inflamacije i/ili fibroze. U vezi sa donošenjem odluke o započinjanju terapije kod pedijatrijskih pacijenata, videti odeljke 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

## **4.2. Doziranje i način primene**

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

### Doziranje

#### HIV-1 i hronični hepatitis B

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase  $\geq 35$  kg:

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

Lek Gilestra je dostupan jedino kao film tableta od 245 mg. Za terapiju infekcije izazvane virusom HIV-1 i virusom hroničnog hepatitisa B kod odraslih pacijenata ili adolescenata kod kojih primena čvrstog farmaceutskog oblika nije moguća, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija leka.

Odluka o lečenju pedijatrijskih pacijenata (adolescenata) treba da bude zasnovana na pažljivom razmatranju potreba individualnog pacijenta i treba uzeti u obzir važeće smernice za lečenje pedijatrijskih pacijenata, uključujući početnu vrednost histološki značajnih parametara. Korist od dugotrajne virusološke supresije kontinuiranom terapijom mora da se proceni u odnosu na rizik od produžene terapije, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B i nesigurnost u pogledu dugotrajnog uticaja na koštano i bubrežno toksičnost (videti odeljak 4.4).

Vrednosti ALT u serumu treba da budu konstantno povećane tokom najmanje 6 meseci pre terapije kod pedijatrijskih pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre usled HBeAg pozitivnog hroničnog hepatitisa B, odnosno najmanje 12 meseci kod pacijenata sa HBeAg negativnim oboljenjem.

#### Trajanje terapije kod odraslih pacijenata i adolescenata sa hroničnim hepatitisom B

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

- Kod HBeAg pozitivnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najmanje 12 meseci nakon potvrde HBe serokonverzije (gubitak HBeAg i HBV DNK sa detekcijom anti-HBe u najmanje dva uzastopna uzorka seruma koji su uzeti u periodima sa razmakom od najmanje 3-6 meseci) ili dok se ne dogodi HBs serokonverzija ili gubitak efikasnosti (videti odeljak 4.4). Treba redovno pratiti vrednosti ALT i HBV DNK u serumu nakon prekida terapije kako bi se detektovao bilo koji kasni virusološki relaps.
- Kod HBeAg negativnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najkraće do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza izostanka efikasnosti terapije.

Prekid terapije se takođe može razmotriti nakon što se postigne stabilna virusološka supresija (tj. nakon najmanje 3 godine) pod uslovom da se nakon prekida terapije redovno prate vrednosti ALT i HBV DNK u serumu kako bi se detektovao bilo koji kasni virusološki relaps. Kod terapije koja traje preko 2 godine, preporučuje se redovno praćenje pacijenta kako bi se potvrdilo da je nastavak izabrane terapije i dalje odgovarajući.

Kod odraslih pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre ili sa cirozom, ne preporučuje se prekid terapije.

## ***Pedijatrijska populacija***

Redukovane doze tenofoviridizoproksila se koriste u terapiji infekcije virusom HIV-1 i hroničnog hepatitisa B kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina. Budući da lek Gilestra, 245mg, film tablete, nije pogodan za upotrebu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

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

## ***Propuštena doza***

Ako pacijent propusti dozu leka Gilestra unutar 12 časova od uobičajenog vremena uzimanja, pacijent treba da uzme lek Gilestra sa hranom što je pre moguće i da nastavi sa svojim normalnim rasporedom doziranja. Ako pacijent propusti dozu leka Gilestra duže od 12 časova, a već je blizu vreme za njegovu sledeću dozu, pacijent ne sme uzeti propuštenu dozu već mora nastaviti sa uobičajenim rasporedom doziranja.

Ako pacijent povrati u roku 1 časa od uzimanja leka, trebalo bi da uzme još jednu tabletu. Ako pacijent povrati nakon više od 1 časa od uzimanja leka, nema potrebe za uzimanjem druge tablete.

## ***Posebne populacije***

### *Stariji pacijenti*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

## **Odrasli**

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

Za primenu redukovanih doza tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 mL/min uključujući i pacijente na hemodijalizi, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija.

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

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja idu u prilog doziranja 245 mg tenofovir dizoproksila jedanput dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

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

Ukoliko primena manjih doza tenofoviridizoproksila nije moguća, može se primeniti lek Gilestra, film tablete, 245 mg, saproduženim intervalom doziranja. Primena 245 mg tenofovir dizoproksila svakih 48 sati 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 toga, 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*

Ukoliko primena manjih doza tenofoviridizoproksila nije moguća i nema druge dostupne terapije, mogu se primeniti film tablete leka Gilestra, 245 mg, sa produženim intervalom doziranja, na sledeći način:

- Teško oštećenje funkcije bubrega: može se primeniti 245 mg tenofoviridizoproksila na svakih 72-96 sati (doziranje dva put nedeljno)
- Pacijenti na hemodijalizi: može se primeniti 245 mg tenofoviridizoproksila na svakih 7 dana nakon završene terapije hemodijalize\*

Navedena prilagođavanja intervala primene doze nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju na to da produženi interval između doza leka Gilestra, film tablet od 245 mg nije optimalan i da može dovesti do povećane 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 terapije 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

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

Ukoliko se 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

Film tablete leka Gilestra treba uzimati jednom dnevno, oralno, sa hranom.

Kod pacijenata kod kojih primena čvrstog farmaceutskog oblika nije moguća, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija leka.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih 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 tenofoviridizoproksilom (videti u daljem tekstu *Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B*).

#### *HIV-1*

Iako je dokazano 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.

### *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 lekovima koji sadrže tenofovir dizoproksil ili tenofovir alafenamid.
- Lek Gilestra takođe ne treba primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.
- Istovremena primena tenofovir dizoprosila i didanozina nije preporučljiva (videti odeljak 4.5).

### ***Trostruka terapija nukleozidima/nukleotidima***

Postoje izveštaji o visokoj stopi virološkog neuspeha i o nastanku rezistencije u ranim stadijumima kod pacijenata sa HIV-om kada je 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 funkcije bubrega, povećana vrednost kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom) su prijavljivani prilikom upotrebe tenofovir dizoprosila 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 nakon dve do četiri nedelje, nakon tri meseca lečenja, a potom na svakih tri do šest meseci kod pacijenata kod kojih ne postoje faktori rizika od oštećenja bubrega. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, neophodno je češće praćenje bubrežne funkcije.

#### *Kontrolisanje funkcije bubrega*

Ukoliko su fosfati u serumu  $<1,5$  mg/dL (0,48 mmol/L) ili ukoliko je klirens kreatinina smanjen na  $<50$  mL/min kod bilo kog odraslog pacijenta koji prima 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 tenofovir dizoproksilom kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina  $<50$  mL/min ili smanjenjem fosfata u serumu na  $<1,0$  mg/dL (0,32 mmol/L). Takođe treba razmotriti prekid terapije tenofovir dizoproksilom kod pacijenata sa progresivnim slabljenjem funkcije bubrega, za koju nije utvrđen nikakav drugi razlog.

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

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

Kod pacijenata koji se leče tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksila i NSAIL, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila sa 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 MPR 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 tenofoviridizoproksilom je ispitivana samo u veoma ograničenom stepenu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (CLCR <80 mL/min).

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

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ovoga, tenofoviridizoproksil treba koristiti samo ukoliko se smatra da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) i kod pacijenata koji zahtevaju hemodijalizu upotreba tenofoviridizoproksila 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).

#### *Uticaj na kosti*

Abnormalnosti kostiju, poput osteomalacije, koje se mogu manifestovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima i koje mogu retko da doprinose prelomima, mogu biti povezane sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primenom tenofoviridizoproksila (videti odeljak 4.8).

Tenofoviridizoproksil takođe može izazvati smanjenje mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). Kod pacijenata inficiranih HIV-om, tokom kontrolisanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 144 nedelje, kojim su poređeni tenofoviridizoproksil i stavudin u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji, u obe terapijske grupe je primećen blagi pad BMD-a kostiju kuka i kičme. Smanjenja BMD-a kostiju kičme i promene u biomarkerima kostiju u odnosu na početne vrednosti bili su značajno veći u terapijskoj grupi sa tenofoviridizoproksilom u 144. nedelji. Smanjenja BMD-a kostiju kuka bila su značajno veća u ovoj grupisve do 96. nedelje. Ipak, nije bilo povećanog rizika od fraktura, niti dokaza o klinički relevantnim abnormalnostima kostiju tokom 144 nedelja u ovim ispitivanjima.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i studijama preseka), najizrazitije smanjenje BMD je primećeno kod pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom kao delom režima koji je sadržao pojačani inhibitor proteaze. Ukupno gledano, s obzirom na abnormalnosti kostiju povezane sa primenom tenofoviridizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o uticaju tenofoviridizoproksila na zdravlje kostiju i rizik od preloma, kod pacijenata sa osteoporozom koji su pod visokim rizikom od preloma treba razmotriti alternativne režime

lečenja.

Ukoliko se sumnja na abnormalnosti kostiju ili se otkrije abnormalnost 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 sa sigurnošću da se potvrdi. Zbog toga je potreban multidisciplinarni i individualan 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 uzrasta 2 do <12 godina, inficirane virusom HIV-1 (videti odeljke 4.8 i 5.1).

#### *Praćenje funkcije bubrega*

Bubrežnu funkciju (klirens kreatinina i fosfati u serumu) bi trebalo proceniti pre lečenja i proveravati tokom lečenja, isto kao i kod odraslih (videti tekst iznad).

#### *Kontrolisanje funkcije bubrega*

Ukoliko je koncentracija fosfata u serumu <3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) kod bilo kog deteta pedijatrijske populacije koje je na terapiji tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksilom treba razmotriti i u slučaju progresivnog opadanja bubrežne funkcije bez identifikovanog drugog uzroka.

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

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Primena tenofoviridizoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijske populacije sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Lečenje tenofoviridizoproksilom ne treba započinjati kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i treba prekinuti davanje pedijatrijskim pacijentima kod kojih se pojavi oštećenje funkcije bubrega tokom lečenja tenofoviridizoproksilom.

#### *Uticao na kosti*

Lek Gilestra može da utiče na smanjenje mineralne gustine kosti (BMD). Ovi efekti sa tenofoviridizoproksilom povezane BMD na dugoročno zdravlje kostiju i rizike od fraktura su 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 B su relativno česte i karakteriše ih prolazno povećanje vrednosti ALT u serumu. Nakon iniciranja antivirusne terapije, kod nekih pacijenata može doći do povećanja vrednosti ALT u serumu (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre, ta povećanja 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 smrtnu slučajevu. 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, tenofivirdizoproksil 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 *Egzacerbacije hepatitisa*).

### **Upotreba sa određenim antivirusnim lekovima protiv virusa hepatitisa C**

Pokazalo se da istovremena primena tenofovirdizoproksila sa ledipasvirom/sofosbuvvirom, sofosbuvvirom/velpatasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom dovodi do povećanja koncentracija tenofovira u plazmi, pogotovo kada se koristi zajedno sa režimom za HIV koji sadrži tenofovirdizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Bezbednost tenofovirdizoproksila u prisustvu ledipasvira/sofosbuvira, sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i farmakokinetičkog pojačivača nije ustanovljena. Potencijalni rizici i koristi povezani sa istovremenom primenom ledipasvira/sofosbuvira, sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira sa tenofovirdizoproksilom koji se daje u kombinaciji sa pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom) treba da se razmotri, pogotovo kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od disfunkcije bubrega. Pacijente koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir istovremeno sa tenofovirdizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze treba pratiti u pogledu neželjenih reakcija povezanih sa tenofovirdizoproksilom.

### **Parametri telesne mase i metabolizma**

Povećanje telesne mase kao i povećanje koncentracije lipida i glukoze u krvi su mogući u toku antiretrovirusne terapije. Ovakve promene mogu biti delom posledica kontrole bolesti i načina života. Za lipide, postoji u nekim slučajevima dokaz efekta terapije, a za povećanje telesne mase nema jakih dokaza koji upućuju na terapiju. Za praćenje lipida i glukoze u krvi data je referenca ka ustanovljenim smernicama za lečenje HIV-a. Poremećaje lipida treba lečiti na klinički primeren način.

## Disfunkcija mitohondrija nakon ekspozicije *in utero*

Pokazano je da analozi nukleozida i nukleotida izazivaju varijabilni stepen oštećenja mitohondrija, što je najizraženije kod stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izveštaji o disfunkciji mitohondrija kod HIV negativne novorođenčadi koja su *in utero* i/ili postnatalno bila izložena analogima nukleozida; ovo se najviše odnosi na terapijske režime u kojima je uključen zidovudine. Osnovni neželjeni događaji koji su bili prijavljeni su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija), metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, povišenje lipaza). Ovi događaji su obično bili prolazni. Prijavljeni su retko neurološki poremećaji sa kasnim početkom (hipertonija, konvulzije, poremećaji ponašanja). Trenutno nije poznato da li su neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ove nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je bilo *in utero* izloženo analogima nukleoz(t)ida, koje se prezentuje sa teškim kliničkim nalazom nepoznate etiologije, pogotovo neurološkim nalazom. Ovi nalazi ne utiču na trenutne nacionalne preporuke za upotrebu antiretrovirusne terapije kod trudnica radi prevencije vertikalne transmisije HIV-a.

## ***Sindrom imunske reaktivacije***

Kod pacijenata sa HIV infekcijom sa teškom imunodeficijencijom u trenutku 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. 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 i autoimuni hepatitis) međutim prijavljeno vreme od početka primene terapije do pojave poremećaja bilo je promenljivo i ovi događaji mogu se desiti čak i mnogo meseci nakon iniciranja terapije.

## ***Osteonekroza***

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišeni indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni pogotovo kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili sa dugoročnom izloženosti 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 ispitivan 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 tenofovir dizoproksilom.

## **Lek Gilestra sadrži laktozu**

Pacijenti sa retkim hereditarnim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom 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 kod odraslih pacijenata.

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

*Istovremena primena se ne preporučuje:*

Lek Gilestra ne treba primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim lekom koji sadrži tenofovir dizoproksil ili tenofovir alafenamid. Lek Gilestra takođe ne treba primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom.

### **Didanozin**

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

### **Lekovi koji se izlučuju putem bubrega**

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

Upotrebu tenofovir dizoproksila 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 kod kojih se takrolimus istovremeno primenjuje sa tenofovir dizoproksilom.

### Ostale interakcije

Interakcije između tenofovir dizoproksila i drugih lekova nabrojane su u Tabeli 1 u daljem tekstu (povećanje 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 tenofovir dizoproksila i drugih lekova**

| <b>Lekovi prema terapijskoj oblasti (doza u mg)</b> | <b>Efekti na koncentracije leka Srednja procentualna promena PIK, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>   | <b>Preporuka koja se tiče istovremene primene sa 245 mg tenofovir dizoproksila</b>  |
|---|--|---|
| <b>ANTIINFJEKTIVNI LEKOVI</b>                       |  |   |
| <b>Antiretrovirusni lekovi</b>                      |  |   |
| <b>Inhibitori proteaze</b>                          |  |   |
| Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)            | Atazanavir:<br>PIK: ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26%<br>Tenofovir:<br>PIK: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29%  | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). |
| Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)         | Lopinavir/ritonavir:<br>Nema značajnog uticaja na FK parameter za lopinavir/ritonavir.<br>Tenofovir:<br>PIK: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51% | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). |
| Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)                | Darunavir:<br>Nema značajnih efekata na FK parametre za darunavir/ritonavir.   | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | Tenofovir:<br>PIK: ↑ 22%<br>Cmin: ↑ 37%  | neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).   |
| <b>Inhibitori nukleozidne reverezne transkriptaze (NRTIs)</b> |  |   |
| Didanozin   | Istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60% | Istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina nije preporučljiva (videti odeljak 4.4).<br><br>Povećana sistemska izloženost didanozinu može da poveća neželjene reakcije povezane sadidanozinom. Retko su prijavljeni slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekad smrtonosni. Istovremena primena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg dnevno povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, moguće kao posledica intracelularne interakcije koja dovodi do povećanja fosforilisanog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza od 250 mg didanozinaprimenjenog istovremeno sa terapijom tenofoviridizoproksila povezana je sa prijavljenim visokim stopama virusološkog neuspeha u okviru nekoliko testiranih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije. |
| Adefovirdipivoksil  | PIK: ↔<br>Cmax: ↔  | Tenofoviridizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom (videti odeljak 4.4).   |
| Entekavir   | PIK: ↔<br>Cmax: ↔  | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kad se tenofovir dizoproksil primenjuje istovremeno sa entekavirom.   |

**Antivirusni lekovi za hepatitis C**

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg jedanput dnevno)<br/>+<br/>Atazanavir/Ritonavir<br/>(300 mg jedanput dnevno/100 mg<br/>jedanput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil<br/>(200 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)<sup>1</sup></p> | <p>Ledipasvir:<br/>PIK: ↑ 96%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 68%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 47%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su posledica istovremene primene tenfovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije povezane sa tenfovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bezbednost tenfovirdizoproksila kada se koristi sa ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega, ako druge alternative nisu dostupne (videti odeljak 4.4).</p> |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg jedanput dnevno)<br/>+<br/>Darunavir/Ritonavir<br/>(800 mg jedanput dnevno /100 mg<br/>jedanput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil<br/>(200 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)<sup>1</sup></p> | <p>Ledipasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↓ 27%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>   | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su posledica istovremene primene tenfovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije povezane sa tenfovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bezbednost tenfovirdizoproksila kada se koristi sa ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>Ritonavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 50%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 64%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>  | Ovu kombinaciju treba koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega, ako druge alternative nisu dostupne (videti odeljak 4.4).   |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg jedanput dnevno)<br/>+<br/>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir<br/>dizoproksil<br/>(600 mg/200 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)</p> | <p>Ledipasvir:<br/>PIK: ↓ 34%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 34%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 98%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 79%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p> | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg jedanput dnevno)<br/>+<br/>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir<br/>dizoprosil<br/>(200 mg/25 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)</p>                      | <p>Ledipasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 40%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p> | <p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjena dejstva koja su povezana sa tenofovirdizoprosilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p>  |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg jedanput dnevno)<br/>+ Dolutegravir (50 mg jedanput<br/>dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoprosil<br/>(200 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup><br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 65%</p>  | <p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoprosilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | $C_{max}$ : ↑ 61%<br>$C_{min}$ : ↑ 115%  |  |
| Sofosbuvir/Velpatasvir<br>(400 mg/100 mg jedanput<br>dnevno) +<br>Atazanavir/Ritonavir<br>(300 mg jedanput dnevno/100 mg<br>jedanput dnevno) +<br>Emtricitabin/Tenofovirdizoprosil<br>(200 mg/245 mg jedanput<br>dnevno) | Sofosbuvir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>GS-331007 <sup>2</sup> :PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↑ 42%<br>Velpatasvir: PIK: ↑<br>142%<br>$C_{max}$ : ↑ 55%<br>$C_{min}$ : ↑ 301%<br>Atazanavir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↑ 39%<br>Ritonavir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↑ 29%<br>Emtricitabin:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↔<br>Tenofovir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↑ 55%<br>$C_{min}$ : ↑ 39% | Povećane koncentracije<br>tenofovira u plazmi koje su posledica<br>istovremene primene<br>tenofovirdizoprosila,<br>sofosbuvira/velpatasvira i<br>atazanavira/ritonavira mogu pojačati<br>neželjene reakcije povezane sa<br>tenofovirdizoprosilom, uključujući<br>poremećaje funkcijebubrega.<br>Bezbednost tenofovirdizoprosila<br>kada se koristi sa<br>sofosbuvirom/velpatasvirom i<br>farmakokinetičkim pojačivačem(npr.<br>ritonavir ili kobicistat) nije<br>ustanovljena.<br><br>Ovu kombinaciju treba koristitiuz<br>oprez i često praćenje<br>funkcije bubrega (videti odeljak4.4). |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput dnevno) +<br/>Darunavir/Ritonavir (800 mg jedanput dnevno/100 mg jedanput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput dnevno)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↓28%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 24%<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su posledica istovremene primene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).</p> |
|   |  |  |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput dnevno) +<br/>Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg jedanput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput dnevno)</p>                 | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↓ 29%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>  | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su posledica istovremene primene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati neželjene reakcije povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bezbednost tenofovirdizoproksila kada se koristi sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p>  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>Ritonavir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↑ 42%<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p>   | Ovu kombinaciju treba koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).   |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput dnevno) +<br/>Raltegravir (400 mg dvaput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg jedanput dnevno)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Raltegravir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 40%<br/><math>C_{max}</math>: ↑ 46%<br/><math>C_{min}</math>: ↑ 70%</p> | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofoviru može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovir dizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput dnevno) +<br/>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jedanput dnevno)</p>                         | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/><math>C_{max}</math>: ↔<br/><math>C_{min}</math>: ↔</p>  | Očekuje se da istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanji koncentracije velpatasvira u plazmi. Istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa režimima koji sadrže efavirenz nije preporučljiva.   |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>Velpatasvir:<br/> PIK: ↓ 53%<br/> C<sub>max</sub>: ↓ 47%<br/> C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/> PIK: ↑ 81%<br/> C<sub>max</sub>: ↑ 77%<br/> C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>  |  |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir<br/> (400 mg/100 mg<br/> jedanput<br/> dnevno) +<br/> Emtricitabin/Rilpivirin/<br/> Tenofovirdizoproksil<br/> (200 mg/25 mg/245 mg<br/> jedanputdnevno)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/> PIK: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/> PIK: ↑ 40%<br/> C<sub>max</sub>: ↑ 44%<br/> C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p> | <p>Ne preporučuje se prilagodavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu može potencirati neželjene reakcije koje su povezane sa tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).</p> |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir/<br/>Voksilaprevir (400 mg/100 mg/<br/>100 mg + 100 mg jedanput<br/>dnevno)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg<br/>jedanput dnevno) + Ritonavir<br/>(100 mg jedanput dnevno) +<br/>Emtricitabin/Tenofovirdizoproks<br/>il(200 mg/245 mg jedanput<br/>dnevno)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: nije primenljivo</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: nije primenljivo</p> <p>Velpatasvir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir:<br/>PIK: ↑ 143%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 72%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir:<br/>PIK: ↑ 45%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 60%<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>PIK: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>PIK: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 48%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p> | <p>Povećane koncentracije<br/>tenofovira u plazmi koje su posledica<br/>istovremene primene<br/>tenofovirdizoproksila,<br/>sofosbuvira/velpatasvira/voksila<br/>previra i darunavira/ritonavira mogu<br/>pojačati neželjene reakcijepovezane sa<br/>tenofovirdizoproksilom, uključujući<br/>poremećaje funkcijebubrega.<br/>Bezbednost tenofovirdizoproksila kada<br/>se koristi sa<br/>sofosbuvikom/velpatasvirom/vo<br/>ksilaprevikom i farmakokinetičkim<br/>pojačivačem(npr. ritonavir ili<br/>kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba koristitiuz<br/>oprez i često praćenje<br/>funkcije bubrega (videti odeljak4.4).</p> |
|---|---|---|

|  |  |                                       |
|--|--|---------------------------------------|
| Sofosbuvir<br>(400 mg jedanput dnevno) +<br>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir<br>dizoproksil<br>(600 mg/200 mg/245 mg jedanput<br>dnevno) | Sofosbuvir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↓ 19%<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↓ 23%<br><br>Efavirenz:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br>$C_{min}$ : ↔<br><br>Tenofovir:<br>PIK: ↔<br>$C_{max}$ : ↑ 25%<br>$C_{min}$ : ↔ | Prilagođavanje doze nije<br>potrebno. |
|--|--|---------------------------------------|

<sup>1</sup> Podaci su dobijeni iz istovremenog doziranja sa ledipasvirom/sofosbuvikom. Naizmenična primena (u razmacima od 12 časova) je dala slične rezultate.

<sup>2</sup> Dominantni cirkulišući metabolit sofosbuvira.

<sup>3</sup> Studija sprovedena sa dodatnih 100 mg voksilaprevira da bi se postigla izloženost voksilapreviru koja se očekuje kod pacijenatasa HCV infekcijom.

#### ***Ispitivanja sprovedena 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 (pojačan ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgetimat/etinilestradiol.

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

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

##### ***Trudnoća***

Veliki broj podataka kod trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na postojanje malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu sa upotrebom tenfovirdizoproksila. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Upotreba tenfovirdizoproksila se može uzeti u obzir u toku trudnoće, ako je to potrebno.

U literaturi, pokazalo se da izloženost tenfovirdizoproksilu u trećem trimestru trudnoće smanjuje rizik od HBV transmisije sa majke na novorođenče ako se tenfovirdizoproksil daje majkama, zajedno sa hepatitis B imunoglobulinom i vakcinom protiv hepatitisa B kod novorođenčadi.

U tri kontrolisana klinička ispitivanja, kod ukupno 327 trudnica sa hroničnom HBV infekcijom, tenofoviridizoproksil (245 mg) je primenjivan jednom dnevno od 28. do 32. nedelje gestacije do 1–2 meseca postpartalno; žene i njihova odojčad praćeni su do 12 meseci nakon porođaja. Iz ovih podataka nisuzabeleženi nikakvi bezbednosni signali.

### ***Dojenje***

U načelu, majka koja boluje od hepatitisa B može dobiti svoje odojče, ukoliko je odojče primilo odgovarajuću terapiju za prevenciju prenosa hepatitisa B pri rođenju. Vrlo mala količina tenofovira izlučuje se u majčino mleko, pa se izloženost odojčadi tenofoviru putem majčinog mleka smatra zanemarljivom. Iako su dugoročni podaci ograničeni, nije zabeležena nijedna neželjena reakcija kod odojčadi, te stoga majke sa HBV infekcijom koje primaju tenofoviridizoproksil mogu dobiti.

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 tenofoviridizoproksila na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte na plodnost.

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

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

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

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak profila bezbednosti

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

Kod pacijenata koji primaju tenofoviridizoproksil, prijavljivani su retki slučajevi oštećenja bubrežne funkcije, bubrežne insuficijencije i proksimalne renalne tubulopatije (uključujući Fankonijev sindrom), koji su nekad doveli do abnormalnosti kostiju (retko izazivajući frakture). Praćenje bubrežne funkcije se preporučuje kod pacijenata koji se leče tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.4).

##### ***HIV-1***

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

##### ***Hepatitis B***

Kod približno jedne četvrtine pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija, većinom blagih, nakon lečenja tenofoviridizoproksilom. 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 kod onih kod kojih je terapija obustavljena (videti odeljak 4.4).

#### Tabelarni sažetak neželjenih dejstava

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

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

*Klinička ispitivanja hepatitisa B* Procena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih studija prvenstveno se zasniva na iskustvu iz dva dvostruko slepa, uporedna kontrolisana ispitivanja u kojima je 641 odrasli 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 tenofoviridizoproksila. 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 (engl. *modification of diet in renal disease*, MDRD)) nakon prvih 4 nedelje lečenja stopa godišnjeg opadanja bubrežne funkcije od početne kod pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre je procenjen na osnovu dvostruko slepe studije sa aktivnom kontrolom (GS-US-173-0108), u kojoj su odrasli pacijenti primali tenofoviridizoproksil (n=45) ili emtricitabin plus tenofoviridizoproksil (n=45) ili entekavir (n=22), tokom 48 nedelja.

U grupi koja je primala terapiju tenofoviridizoproksilom, 7% pacijenata prekinulo je lečenje zbog neželjenih događaja; 9% pacijenata iskusi potvrdeni porast kreatinina u serumu od  $\geq 0,5\text{ mg/dL}$  ili potvrdenu koncentraciju fosfata u serumu od  $< 2\text{ mg/dL}$  do 48. nedelje; nije bilo statistički značajnih razlika između grupe koja je primala kombinovanu terapiju koja je sadržavala tenofovir i grupe koja je primala entekavir. Nakon 168 nedelja, 16% (7/45) pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom, 4% (2/45) pacijenata iz grupe lečene emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) pacijenata iz grupe lečene entekavirom doživelo je prestanak tolerancije. Trinaest procenata (6/45) pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom, 13% (6/45) pacijenata iz grupe lečene emtricitabinom u kombinaciji sa tenofoviridizoproksilom i 9% (2/22) pacijenata iz grupe lečene entekavirom imalo je potvrđeno povećanje koncentracije kreatinina u serumu  $\geq 0,5\text{ mg/dL}$  ili potvrdenu koncentraciju fosfata u serumu od  $< 2\text{ mg/dL}$ .

U 168. nedelji, učestalost smrtnih ishoda među pacijentima sa dekompenzovanim oboljenjem jetre je bila 13% (6/45) u grupi sa tenofoviridizoproksilom, 11% (5/45) u grupi sa emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) u grupi sa entakavirom. Učestalost hepatocelularnog karcinoma je bila 18% (8/45) u grupi sa tenofoviridizoproksilom, 7% (3/45) u grupi sa emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom 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 hroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin*

Nisu zapažene nove neželjene reakcije na tenofoviridizoproksil u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (GS-US-174-0121) u kojoj je 280 pacijenata rezistentnih na lamivudin bilo lečeno tenofoviridizoproksilom (n=141) ili kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (n=139), tokom 240 nedelja.

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

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

| Učestalost   | Neželjena reakcija   |
|--|--|
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>                      |  |
| Veoma često  | Hipofosfatemija <sup>1</sup>   |
| Povremeno  | Hipokalemija <sup>1</sup>  |
| Retko  | Laktatna acidoza   |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                            |  |
| Veoma često  | Vrtoglavica  |
| Često  | Glavobolja   |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                         |  |
| Veoma često  | Dijareja, povraćanje, mučnina  |
| Često  | Abdominalni bol, abdominalna distenzija, flatulencija  |
| Povremeno  | Pankreatitis   |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                            |  |
| Često  | Povećane vrednosti transaminaza  |
| Retko  | Steatoza jetre, hepatitis  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                     |  |
| Veoma često  | Osip   |
| Retko  | Angioedem  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i> |  |
| Povremeno  | Rabdomioliza <sup>1</sup> , mišićna slabost <sup>1</sup>   |
| Retko  | Osteomalacija (manifestovana kao bol u kostima i retko doprinosi frakturama) <sup>1,2</sup> , miopatija <sup>1</sup>   |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>                |  |
| Povremeno  | Povećane vrednosti kreatinina, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom)  |
| Retko  | Akutna bubrežna insuficijencija, bubrežna insuficijencija, akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijalni nefritis) <sup>2</sup> , nefrogeni dijabetes insipidus |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>          |  |

|             |          |
|-------------|----------|
| Veoma često | Astenija |
| Često       | Zamor    |

<sup>1</sup> Ove neželjene reakcije mogu da se jave kao posledica proksimalne renalne tubulopatije. Ne smatra se da su ove reakcije povezane sa tenofoviridizoproksilom u odsustvu ovog stanja.

<sup>2</sup> Ova neželjena reakcija je primećena tokom post-marketinškog praćenja, ali ne i u sklopu randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija ili u programu proširenog pristupa terapiji. Kategorija učestalosti je procenjena iz statističkih proračuna na osnovu ukupnog broja pacijenata izloženih tenofoviridizoproksilu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa (n= 7319).

### Opis odabranih neželjenih reakcija

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

##### *Oštećena 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 tenofoviridizoproksilom. 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 renalnim faktorima rizika, uznapredovalom HIV infekcijom ili onih koji istovremeno primaju nefrotoksične lekove) su pod povećanim rizikom od nepotpunog oporavka bubrežne funkcije i pored prekida primene tenofoviridizoproksila (videti odeljak 4.4).

##### *Laktatna acidoza*

Prijavljeni su slučajevi laktatne acidoze sa tenofoviridizoproksilom primenjenim samostalno ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Pacijenti sa predisponirajućim faktorima kao što su pacijenti sa dekompenzovanim oštećenjem funkcije jetre ili pacijenti koji primaju istovremeno lekove za koje je poznato da indukuju laktatnu acidozu, pod povećanim su rizikom od pojave teške laktatne acidoze tokom terapije tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtni ishod.

#### ***HIV-1***

##### *Metabolički parametri*

Telesna masa i vrednosti lipida i glukoze u krvi se mogu povećati tokom antiretrovirusne terapije (videti odeljak 4.4).

##### *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. Primećeni su i autoimunski poremećaji (kao što je *Graves-ova bolest* i autoimunski hepatitis); 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, uznapredovalom HIV infekcijom ili dugoročnom izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

## **Hepatitis B**

### *Egzacerbacije hepatitisa tokom lečenja*

U studijama kod pacijenata koji nisu prethodno dobijali nukleozide zabeleženo je povećanje vrednosti ALT tokom lečenja > 10 puta od granice referentnih vrednosti i > 2 puta od vrednosti na početku lečenja, kod 2,6% pacijenata koji su dobijali tenofoviridizoproksil. Medijana vremena do pojave povećanja vrednosti ALT bila je 8 nedelja, a povlačila se tokom nastavka terapije i u većini slučajeva, bila je povezana sa smanjenjem broja virusa za  $\geq 2 \log_{10}$  kopija/mL koja je prethodila povećanju vrednosti ALT ili se podudara sa njim. 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 HBV kod HBV inficiranih 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) kod 184 HIV-1 pozitivna pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2 do manje od 18 godina), koja su primala tenofoviridizoproksil (n=93) ili placebo/aktivni komparator (n=91) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima tokom 48 nedelja (videti odeljak 5.1). Neželjene reakcije na tenofoviridizoproksil kod pedijatrijskih pacijenata su odgovarale neželjenim reakcijama zabeženim u kliničkim studijama tenofoviridizoproksila kod odraslih (videti odeljke 4.8. Tabelarni sažetak neželjenih reakcija i 5.1).

Smanjenja BMD (engl. *bone mineral density*, BMD) su takođe prijavljivana kod pedijatrijskih pacijenata. Među HIV-1 inficiranim adolescentima lečenim tenofoviridizoproksilom, BMD Z-skorovi su bili manji nego kod pacijenata koji su primali placebo. Među HIV-1 inficiranom decom, prevedenom na terapiju tenofoviridizoproksilom, BMD, Z-skorovi su bili manji nego kod dece koja su ostala na režimima koji su sadržavali stavudin ili zidovudin (videti odeljke 4.4 i 5.1).

U studiji GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) koji su primali tenofoviridizoproksil (srednje vreme izlaganja 331 nedelja), su isključena iz studije zbog neželjenih događaja sa bubrežima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji od kojih je 4 prekinulo terapiju tenofoviridizoproksilom. Sedam pacijenata je imalo procenjenu brzinu glomerularne filtracije (GFR) između 70 i 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Među njima, 3 pacijenta su imala klinički značajno smanjenje procenjene GFR koje se poboljšalo nakon prestanka primene tenofoviridizoproksila.

## ***Hronični hepatitis B***

Procena neželjenih reakcija se zasniva na jednoj randomizovanoj studiji (GS-US-174-0115), kod 106 adolescenata (uzrasta 12 do < 18 godina) sa hroničnim hepatitisom B koji su primali tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (n=52) ili placebo (n=54) tokom 72 nedelje i randomizovanoj studiji (studija GS-US-174-0144) kod 89 pacijenata sa hroničnim hepatitisom B (uzrasta 2 do < 12 godina) koji su primali tenofoviridizoproksil (n = 60) ili placebo (n = 29) tokom 48 nedelja. Neželjene reakcije zapažene kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali terapiju tenofoviridizoproksilom su bile u skladu sa onim primećenim tokom kliničkih ispitivanja tenofoviridizoproksila kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8 *Tabelarni sažetak neželjenih reakcija* i 5.1).

Smanjenje BMD-a je primećeno kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 18 godina sa HBV infekcijom. Z-skor BMD-a kod pacijenta koji su primali terapiju tenofoviridizoproksilom je bio manji nego kod pacijenata koji su primali placebo (videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### Druge posebne populacije

##### ***Stariji pacijenti***

Tenofoviridizoproksil nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Velika je verovatnoća da će stariji pacijenti imati smanjenu funkciju bubrega, pa stoga treba biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.4).

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

S obzirom na to da tenofoviridizoproksil pokazuje renalnu toksičnost, preporučuje se pažljivo praćenje i procena bubrežne funkcije kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2, 4.4, i 5.2). Upotreba tenofoviridizoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenom 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### ***Simptomi***

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

### ***Terapija***

Tenofovir 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:** Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; nukleotidni i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

**ATC šifra:** J05AF07

#### Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Tenofovirdizoproksil-sukcinat je so proleka tenofovirdizoproksila. Tenofovirdizoproksil se resorbuje i konvertuje u aktivnu supstancu tenofovir, koja je analog nukleozid-monofosfata (nukleotida). Tenofovir se potom konvertuje u aktivni metabolit, tenofovir-difosfat, obilgatni završni član lanca, pomoću konstitutivno eksprimiranih ćelijskih enzima. Tenofovir-difosfat ima intracelularno poluvreme eliminacije od 10 časova u aktiviranim mononukleinskim ćelijama periferne krvi (PBMC) i 50 sati 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  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . Pri koncentracijama do 300 mikromola/L, tenofovir takođe nije pokazao uticaj na sintezu mitohondrijalne DNK, niti na produkciju mlečne kiseline, prilikom *in vitro* ispitivanja.

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

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

*Rezistencija:* U *In vitro* uslovima i kod pojedinih pacijenata su izolovani sojevi HIV-1 sa smanjenom osetljivošću na tenofovir i K65R mutacijom u reverznoj transkriptazi (videti *Klinička efikasnost i bezbednost*). Tenofovirdizoproksil treba izbegavati kod pacijenata koji su ranije uzimali antiretrovirusnu terapiju čiji sojevi sadrže K65R mutaciju (videti odeljak 4.4).

Takođe, tenofoviom 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 tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksilom u dozi od 245 mg.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Efekti tenofoviridizoproksila 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 primalo je placebo, odnosno tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg. Srednji početni broj CD4 ćelija je bio 427 ćelija/mm<sup>3</sup>, srednja početna količina HIV-1 RNK u plazmi je bila 3,4 log<sub>10</sub> kopija/mL (78% pacijenata je imalo viremiju < 5000 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<sub>10</sub> nivoa HIV-1 RNK u plazmi (DAVG<sub>24</sub>) bila je -0,03 log<sub>10</sub> kopija/mL i -0,61 log<sub>10</sub> kopija/mL za ispitanike koji su primali placebo, odnosno tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Primećena je statistički značajna razlika u korist tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u vremenski ponderisanoj srednjoj promeni u odnosu na početnu u 24. nedelji (DAVG<sub>24</sub>), za broj CD4 ćelija (+13 ćelija/mm<sup>3</sup> za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg odnosu na -11 ćelija/mm<sup>3</sup> za placebo, p-vrednost = 0,0008).

Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil je trajao tokom 48 nedelja (DAVG<sub>48</sub> je bio -0,57 log<sub>10</sub> kopija/mL, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/mL bio je 41% i 18% respektivno). Osam (2%) pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg je razvilo K65R mutaciju u okviru prvih 48 nedelja.

Tokom dovstruko slepe aktivne kontrolisane faze ispitivanja GS-99-903 trajanja 144 nedelje, procenjivana je efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u odnosu na 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/mm<sup>3</sup>, srednja početna količina HIV-1 RNK u plazmi je bila 4,91 log<sub>10</sub> kopija/mL, 19% pacijenata je imalo simptomatsku HIV-1 infekciju a 18% je imalo AIDS. Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu početne 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 (engl. *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 lečevoj tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg u poređenju sa 84% i 80% u grupi lečevoj stavudinom. U 144. nedelji, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 kopija/mL i 50 kopija/mL bio je 71% odnosno 68% u grupi lečevoj tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg, u poređenju sa 64% i 63% u grupi lečevoj 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 log<sub>10</sub> kopija/mL; +169 i 167 ćelija/mm<sup>3</sup> u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg i grupi koja je primala stavudin, respektivno). U 144. nedelji terapije, srednja promena u odnosu na početne vrednosti i dalje je ostala slična u obe terapijske grupe (- 3,07 i -3,03 log<sub>10</sub> kopija/mL; +263 i +283 ćelija/mm<sup>3</sup> u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg odnosno u grupi koja je primala stavudin). Dosledan odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg primećen je bez obzira na početne vrednosti HIV-1 RNK i broja CD4 ćelija.

Mutacija K65R se javila u nešto višem procentu pacijenata iz grupe lečene tenofoviridizoproksilom nego u grupi koja je služila kao aktivna kontrola (2,7% 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 eksprimirao 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 iz grupe sa tenofoviridizoproksilom je razvio K70E substituciju u virusu. Na osnovu genotipske i fenotipske analize, nije bilo dokaza za druge puteve rezistencije na tenofovir.

#### *Podaci koji se odnose na HBV*

*HBV antivirusna aktivnost in vitro:* *In vitro* antivirusna aktivnost tenofovira protiv HBV-a ocenjivana je na liniji ćelija HepG2.2.15. Vrednosti  $EC_{50}$  za tenofovir bile su u opsegu od 0,14 do 1,5 mikromola/L, sa vrednostima  $CC_{50}$  (50% citotoksične koncentracije) > 100 mikromola/L.

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

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Demonstracija koristi tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa kompenzovanim i dekompenzovanim oboljenjem jetre zasniva se na histološkim, virusološkim, biohemijskim i serološkim odgovorima 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 adefovirdipivoksilom i pacijente sa mutacijama rezistencije na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil 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 dobijeni tokom dva randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja faze III u trajanju od 48 nedelja u kojima se upoređivao tenofoviridizoproksil sa adefovirdipivoksilom kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre prikazani su u Tabeli 3. Ispitivanje GS-US-174-0103 sprovedeno na 266 (randomizovanih i lečenih) pacijenata pozitivnih na HBeAb, dok je studija GS-US-174-0102 sprovedena na 375 (randomizovanih i lečenih) pacijenata negativnih na HBeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ispitivanja, tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil,

u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti - potpuni odgovor na terapiju (definisano kao vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL i kao poboljšanje *Knodell*-ove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja *Knodell*-ove fibroze). Terapija sa 245 mg tenofoviridizoproksila, takođe je bila povezana sa značajno većim udelom pacijenata sa vrednostima HBV DNK < 400

kopija/mL, u poređenju sa lečenjem sa 10 mg adefovirdipivoksila. Obe terapije imale su slične rezultate u odnosu na histološki odgovor (definisan kao poboljšanje *Knodell*-ove nekroinflamatorne skale od najmanje 2 poena bez pogoršanja *Knodell*-ove fibroze) u 48. nedelji (videti Tabelu 3).

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

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

| Parametar  | Studija 174-0102 (HBeAg negativni)        |                                    | Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni)        |                                    |
|--|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
|  | Tenofovir dizoproksil 245 mg<br>n=25<br>0 | Adefovirdipivoksi l 10 mg<br>n=125 | Tenofovir dizoproksil 245 mg<br>n=17<br>6 | Adefovir dipivoksi l 10 mg<br>n=90 |
| <b>Potpun odgovor (%)<sup>a</sup></b>  | 71*                                       | 49                                 | 67*                                       | 12                                 |
| <b>Histologija</b><br>Histološki odgovor (%) <sup>b</sup>  | 72  | 69                                 | 74  | 68                                 |
| <b>Medijana smanjenja HBV DNK u odnosu na početne vrednosti<sup>c</sup></b><br>(log <sub>10</sub> kopija/mL) | -4,7*                                     | -4,0                               | -6,4*                                     | -3,7                               |
| <b>HBV DNK (%)</b><br><400 kopija/mL<br>(<69 i.j./mL)  | 93*                                       | 63                                 | 76*                                       | 13                                 |
| <b>ALT (%)</b><br>Normalizovani ALT <sup>d</sup>   | 76  | 77                                 | 68*                                       | 54                                 |
| <b>Serologija (%)</b>  |   |                                    |   |                                    |
| HBeAg eliminacija/serokonverzija   | n/p                                       | n/p                                | 22/21                                     | 18/18                              |
| HBsAg eliminacija/serokonverzija   | 0/0                                       | 0/0                                | 3*/1                                      | 0/0                                |

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

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

<sup>b</sup> Poboljšanje *Knodell*-ovog neuroinflamatornog skora od najmanje 2 poena bez pogoršanja *Knodell*-ove fibroze.

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

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

n/p nije primenljivo.

Tenofovirdizoproksil 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 adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91%, 56% i ispitivanje GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Odgovor na terapiju tenofovirdizoproksilom uporediv je kod pacijenata koji su prethodno lečeni nukleozidima (n=51), kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni nukleozidima (n=375) i kod pacijenata sa normalnim vrednostima ALT-a (n=21) i abnormalnim vrednostima 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 postiglo je potpuni odgovor na lečenje; kod 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 vrednostima ALT-a postigli su supresiju HBV DNK do vrednosti manjih 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 dobijanja dvostruko slepe terapije tokom 48 nedelja (245 mg tenofovirdizoproksila ili 10 mg adefovirdipivoksila), pacijenti su bez prekida terapije prešli u otvorenu studiju u kojoj je primenjivan tenofovirdizoproksil. U studiji GS-US-174-0102, 77% pacijenata nastavilo je lečenje do 384. nedelje, dok je u studiji GS-US-174-0103 to učinilo 61% pacijenata. U 96., 144., 192., 240., 288. i 384. nedelji, uz nastavak lečenja tenofovirdizoproksilom održani su supresija virusa, biohemijski i serološki odgovori (videti Tabele 4 i 5 u daljem tekstu).

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

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

<sup>a</sup> 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 384. nedelju lečenja uključeni su u imenilac.

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

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

<sup>d</sup> Populacija korišćena za analizu normalizovanja ALT-a uključivala je samo bolesnike sa vrednostima ALT-a iznad gornje granice normalnih vrednosti (ULN) na početku ispitivanja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>n</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier* analizi, osim podataka dobijenih nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-tenofoviridizoproksil).

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

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

n/p = nije primenljivo.

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

| Parameter <sup>a</sup>                                  | Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni pacijenti) |                  |                   |                       |                   |                        |  |                  |                  |                        |                        |                        |
|---|--|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|--|------------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|   | Tenofoviridizoproksil 245 mg<br>n = 176      |                  |                   |                       |                   |                        | Adefovirdipivoksil 10 mg - prelazak na<br>tenofoviridizoproksil 245 mg<br>n=90 |                  |                  |                        |                        |                        |
| Nedelja   | 96 <sup>o</sup>                              | 144 <sup>e</sup> | 192 <sup>n</sup>  | 240 <sup>f</sup>      | 288 <sup>m</sup>  | 384 <sup>o</sup>       | 96 <sup>c</sup>  | 144 <sup>t</sup> | 192 <sup>l</sup> | 240 <sup>k</sup>       | 288 <sup>n</sup>       | 384 <sup>p</sup>       |
| <b>HBV DNK (%)</b><br>< 400 kopija/mL<br>(< 69 i.j./mL) | 76   | 72               | 68                | 64                    | 61                | 56                     | 74   | 71               | 72               | 66                     | 65                     | 61                     |
| <b>ALT (%)</b><br>Normalizovana<br>ALT <sup>d</sup>     | 60   | 55               | 56                | 46                    | 47                | 47                     | 65   | 61               | 59               | 56                     | 57                     | 56                     |
| <b>Serologija (%)</b>                                   |  |                  |                   |                       |                   |                        |  |                  |                  |                        |                        |                        |
| HBeAg<br>eliminacija/<br>serokonverzija                 | 26/2<br>3                                    | 29/<br>23        | 34/<br>25         | 38/<br>30             | 37/<br>25         | 30/<br>20              | 24/<br>20  | 33/<br>26        | 36/<br>30        | 38/<br>31              | 40/<br>31              | 35/<br>24              |
| HBsAg<br>eliminacija/<br>serokonverzija                 | 5/4  | 8/6 <sup>g</sup> | 11/8 <sup>g</sup> | 11/<br>8 <sup>l</sup> | 12/8 <sup>l</sup> | 15/<br>12 <sup>l</sup> | 6/5  | 8/7 <sup>g</sup> | 8/7 <sup>g</sup> | 10/<br>10 <sup>l</sup> | 11/<br>10 <sup>l</sup> | 13/1<br>1 <sup>l</sup> |

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier* analizi, uključujući podatke dobijene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slede 144 nedelje otvorenog ispitivanja.

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

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

<sup>k</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slede 192 nedelje otvorenog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom.

<sup>l</sup> Prikazane cifre su kumulativni procenti zasnovani na *Kaplan-Meier* analizi, isključujući podatke dobijene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-tenofoviridizoproksil).

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

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

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

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

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

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

|  | Studija 174-0102<br>(HBeAg negativni)                 |   | Studija 174-0103<br>(HBeAg pozitivni)                |  |
|--|---|---|--|--|
|  | Tenofoviridizoproksil<br>245 mg<br>n=250 <sup>c</sup> | Prelazak sa 10 mg<br>adefovirdipivoksila<br>na<br>tenofoviridizoproksil<br>245 mg<br>n=125 <sup>d</sup> | Tenofoviridizoproksi<br>245 mg<br>n=176 <sup>c</sup> | Prelazak sa 10 mg<br>adefovirdipivoksila<br>na<br>tenofoviridizoproksil<br>245 mg<br>n=90 <sup>d</sup> |
| Histološki<br>odgovor <sup>a,b</sup> (%) | 88<br>(130/148)                                       | 85<br>(63/74)   | 90<br>(63/70)  | 92<br>(36/39)  |

<sup>a</sup> populacija kod koje je vršena histološka analiza je uključivala samo pacijente sa dostupnim podacima o biopsiji jetre (nedostatak = isključivanje) do 240. nedelje. Odgovor nakon uključivanja emtricitabina nije uzet u obzir (ukupno 17 ispitanika u obe studije).

<sup>b</sup> *Knodell* nekroinflamatorni skor poboljššan za najmanje 2 poena, bez pogoršanja *Knodell* skora fibroze.

<sup>c</sup> 48 nedelja dvostruko slepog ispitivanja sa tenofoviridizoproksilom nakon čega slede 192 nedelje

otvorenog ispitivanja.

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

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

U randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slepoj 48-nedeljnoj studiji sa 245 mg tenofoviridizoproksila kod odraslih 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 tenofovirom bili su 9,45 log<sub>10</sub> kopija/mL (n=27). Terapija sa 245 mg tenofoviridizoproksila povezana je bila sa prosečnom promenom u nivou serumske HBV DNK u odnosu na početnu vrednost, kod pacijenata za koje postoje 48-nedeljni podaci od -5,74 log<sub>10</sub> kopija/mL (n=18). Dodatno, 61% pacijenata su imali normalizovan nivo ALT-a u 48. nedelji.

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

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

#### *Iskustvo kod pacijenata sa dekompenzovanim obojenjem jetre u 48. nedelji (studija GS-US-174-0108)*

U studiji GS-US-174-0108, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, ispitivana je efikasnost i bezbednost tenofoviridizoproksila (n=45), emtricitabina plus tenofoviridizoproksila (n=45) i entekavira (n=22), kod pacijenata sa dekompenzovanim obojenjem jetre. U grupi koja je primala tenofoviridizoproksil, pacijenti su na početku imali srednji CPT skor (engl. *Child-Turcotte-Pugh score*, CPT) od 7,2, srednju koncentraciju HBV DNK od 5,8 log<sub>10</sub> kopija/mL i srednju vrednost ALT-a u serumu od 61 jedinica/L. Četrdeset i dva procenta (19/45) pacijenata bili su prethodno lečeni sa lamivudinom najmanje tokom prethodnih 6 meseci, 20% (9/45) pacijenata prethodno je lečeno adefovirdipivoksilom, a 20% (9/45) pacijenata je na početku studije imalo mutacije povezane sa rezistencijom na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Ko-primarni bezbednosni parametri praćenja bili su prekid zbog neželjenih događaja i potvrđenog porasta vrednosti kreatinina u serumu od ≥ 0,5 mg/dL ili potvrđene koncentracije fosfata u serumu od < 2 mg/dL.

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

Ukupno, podaci iz ove studije su suviše ograničeni da bi se iz njih dobili pouzdani zaključci o poređenju kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila sa tenofoviridizoproksilom (videti Tabelu 7).

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

| Parametar   | Studija 174-0108                        |  |  |
|---|---|--|--|
|   | Tenofoviridizoproksil<br>245 mg<br>n=45 | Emtricitabin 200<br>mg/tenofoviridizoproksil<br>245 mg<br>n=45 | Entekavir (0,5 mg ili 1<br>mg)<br>n=22 |
| <b>Neuspeh podnošljivosti<br/>(trajan prekid primene<br/>ispitivanog leka usled<br/>pojave neželjenih<br/>dejtava)<br/>n (%)<sup>a</sup></b>  | 3 (7%)                                  | 2 (4%)   | 2 (9%)                                 |
| <b>Potvrđeno povećanje<br/>vrednosti kreatinina u<br/>serumu <math>\geq 0,5</math> mg/dL u<br/>odnosu na početne<br/>vrednosti ili potvrđene<br/>vrednosti fosfata u<br/>serumu <math>&lt; 2</math> mg/dL<br/>n (%)<sup>b</sup></b> | 4 (9%)                                  | 3 (7%)   | 1 (5%)                                 |
| <b>HBV DNK n (%)<br/>&lt; 400 kopija/mL<br/>n (%)</b>   | 31/44 (70%)                             | 36/41 (88%)  | 16/22 (73%)                            |
| <b>ALT n (%)<br/>Normalne vrednosti ALT</b>   | 25/44 (57%)                             | 31/41 (76%)  | 12/22 (55%)                            |
| <b>Smanjenje CPT skora <math>\geq 2</math><br/>poena u odnosu na<br/>početnevrednosti n (%)</b>   | 7/27 (26%)                              | 12/25 (48%)  | 5/12 (42%)                             |
| <b>Srednja razlika CPT<br/>skora u odnosu na<br/>početne vrednosti</b>  | -0,8                                    | -0,9   | -1,3                                   |
| <b>Srednja razlika MELD<br/>skora u odnosu na<br/>početnevrednosti</b>  | -1,8                                    | -2,3   | -2,6                                   |

<sup>a</sup>p-vrednost poredeći kombinovane tenofovirske grupe sa entakavirskom grupom = 0,622

<sup>b</sup>p-vrednost poredeći kombinovane tenofovirske grupe sa entakavirskom grupom = 1,000

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

Koristeći analizu “prekid primene leka/prevođenje = neuspeh” (engl. *noncompleter/switch = failure*) analizu, 50% (21/42) ispitanika na terapiji tenofoviridizoproksilom, 76% (28/37) na terapiji emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 52% (11/21) na terapiji entakavirom su postigli HBV DNK < 400 kopija/mL u 168. nedelji.

*Iskustva kod pacijenata sa HBV –om rezistentnim na lamivudinu u 240. nedelji (studija GS-US-174-0121)* Efikasnost i bezbednost 245 mg tenofoviridizoproksila je procenjavana u randomizovanoj dvostruko slepoj studiji (GS-US-174-0121) kod HBeAg pozitivnih i

HBeAg negativnih pacijenata (n = 280) sa kompenzovanim oboljenjem jetre, viremijom (vrednosti HBV DNK  $\geq$  1000 i.j./mL) i genotipskim dokazom o rezistenciji na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo pet pacijenata je imalo mutacije povezane sa rezistencijom na adefovir na početku. Sto četrdeset i jedan odrasli pacijent je randomizovan za lečenje tenofoviridizoproksilom, a 139 odraslih pacijenata je randomizovano za lečenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Početni demografski podaci obe grupe su bili slični: Na početnom pregledu, 52,5% pacijenata je bilo HBeAg negativno, 47,5% je bilo HBeAg pozitivno, srednja vrednost HBV DNK je bila 6,5 log<sub>10</sub> kopija/mL, a srednja vrednost ALT je bila 79 jedinica/L, tim redosledom.

Nakon 240 nedelja lečenja, 117 od 141 pacijenata (83%) randomizovanih za lečenje tenofoviridizoproksilom je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL, a 51 od 79 pacijenata (65%) je imalo normalizaciju ALT-a. Nakon 240 nedelja lečenja kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila, 115 od 139 pacijenata (83%) je imalo vrednosti HBV DNK < 400 kopija/mL, a 59 od 83 pacijenata (71%) je imalo normalizaciju ALT-a. Među HBeAg pozitivnim pacijentima randomizovanim za lečenje tenofoviridizoproksilom, kod 16 od 65 pacijenata (25%) došlo je do nestanka HBeAg, a kod 8 od 65 pacijenata (12%) je došlo do anti-HBe serokonverzije do 240. nedelje. Kod HBeAg pozitivnih pacijenata randomizovanih za lečenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila, kod 13 od 68 pacijenata (19%) došlo je do nestanka HBeAg, a kod 7 od 68 pacijenata (10%) došlo je do anti-HBe serokonverzije do 240. nedelje. Kod dva randomizovana pacijenta za lečenje tenofoviridizoproksilom došlo je do nestanka HBsAg do 240. nedelje, ali ne i serokonverzije u anti-HBs. Kod pet pacijenata randomizovanih za lečenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila došlo je do nestanka HBsAg, pri čemu je kod 2 od tih 5 pacijenata došlo do serokonverzije u anti-HBs.

### *Klinička rezistencija*

Kod 426 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 tenofoviridizoproksilom, a zatim prebačenih na otvoreno lečenje tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksilom, nisu pokazale mutacije povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

Kod 215 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 adenofoviridipivoksilom, a zatim prebačenih na otvoreno lečenje tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksilom, nisu pokazale mutacije povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

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 tenofoviridizoproksilom do 168 nedelja. Genotipski podaci iz uparenih 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. Genotipska analiza je sprovedena kod 5 ispitanika u tenofoviridizoproksil grupi nakon 48. nedelje. Ni kod jednog nije zabeležena supstitucija aminokiselina povezana sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U studiji GS-US-174-0121, 141 pacijent sa supstitucijama povezanim sa rezistencijom na lamivudin na početku studije, primao je tenofoviridizoproksil u trajanju do 240 nedelja. Kumulativno, bilo je 4 pacijenta koji su imali epizodu viremije (vrednost HBV DNK > 400 kopija/mL) u krajnjoj vremenskoj tački uzimanja tenofoviridizoproksila. Među njima, podaci o sekvencama iz uparenih HBV izolata sa početka i tokom lečenja, bili su dostupni za 2 od 4 pacijenta. U ovim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskoj studiji (GS-US-174-0115), 52 pacijenta (uključujući njih 6 sa početnom mutacijom povezanom sa rezistencijom na lamivudin) inicijalno je u slepom ispitivanju primalo tenofoviridizoproksil u trajanju od najviše 72 nedelje, a zatim je 51/52 pacijenta prebačeno na otvoreno ispitivanje sa tenofoviridizoproksilom (tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil grupa). Genotipske procene su obavljene kod svih pacijenata unutar ove grupe sa vrednostima HBV DNK > 400 kopija/mL u 48. nedelji (n = 6), 72. nedelji (n = 5), 96. nedelji (n = 4), 144. nedelji (n = 2) i 192. nedelji (n = 3). Pedeset četiri pacijenta (uključujući 2 pacijenta sa mutacijama povezanim sa rezistencijom na lamivudin na početku ispitivanja) inicijalno su primali placebo u slepom ispitivanju u trajanju od 72 nedelje, a 52/54 pacijenta je nakon toga nastavilo sa primenom tenofoviridizoproksila (placebo-tenofoviridizoproksil grupa). Genotipske procene su obavljene kod svih pacijenata unutar ove grupe sa vrednostima HBV DNK > 400 kopija/mL u 96. nedelji (n = 17), 144. nedelji (n = 7) i 192. nedelji (n = 8). U ovim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskoj studiji (GS-US-174-0144), genotipski podaci iz uparenih izolata HBV na početku i tokom terapije pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil bili su dostupni za 9 od 10 pacijenata koji su imali HBV DNK u plazmi > 400 kopija/mL. Nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil u tim izolatima do 48. nedelje. Genotipski podaci iz uparenih HBV izolata sa početka i tokom lečenja kod pacijenata koji su prevedeni iz slepog ispitivanja tenofoviridizoproksila u otvoreno ispitivanje tenofoviridizoproksila (TDF-TDF grupa) ili sa placeba ( PLB-TDF grupa) nakon najmanje 48 nedelja slepog tretmana, bili su dostupni za 12 od 16 pacijenata u 96. nedelji, 4 od 6 pacijenata u 144. nedelji i 4 od 4 pacijenta u 192. nedelji koji su imali HBV DNK > 400 kopija/mL u plazmi. Ni u jednom slučaju nije zabeležena supstitucija aminokiselina povezana sa rezistencijom na tenofoviridizoproksil u nedelji 48, 96, 144 ili 192.

### ***Pedijatrijska populacija***

#### *HIV-1*

U studiji GS-US-104-0321, 87 prethodno lečene HIV-1 pozitivne dece uzrasta od 12 do < 18 godina bilo je lečeno tenofoviridizoproksilom (n=45) ili je primalo placebo (n=42) u kombinaciji sa

optimizovanim pozadinskim režimom lečenja OBR (engl. *optimized background regimen*, OBR) tokom 48 nedelja. Zbog ograničenja studije, korist od tenofoviridizoproksila u odnosu na placebo nije mogla da se dokaže na osnovu vrednosti 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 koji su primili terapiju sa tenofoviridizoproksilom ili placebo, srednji BMD Z-skor lumbalnog dela kičme iznosio je -1,004 odnosno -0,809, a srednji BMD Z-skor celog tela bio je -0,866, odnosno -0,584 na početku studije. Srednje promene u 48. nedelji (na kraju dvostruko slepe faze) iznosile su -0,215, odnosno -0,165 za BMD Z-skor za lumbalni deo kičme, i -0,254, odnosno -0,179 za BMD Z-skor celog tela za grupe koje su primale tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja stopa porasta BMD-a bila je manja u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil u poređenju sa grupom koja je primala placebo. U 48. nedelji, šest adolescenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i jedan adolescent u grupi koja je primala placebo, imali su značajan gubitak BMD-a lumbalnog dela kičme (definisan kao gubitak > 4%).

Kod 28 pacijenata koji su tokom 96 nedelja primali terapiju tenofoviridizoproksilom, smanjenje BMD Z-skora je bilo -0,341 za lumbalni deo kičme i -0,458 za celo telo.

U studiji GS-US-104-0352, 97 prethodno lečenih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina, sa stabilnom virusološkom supresijom, koji su prethodno bili lečeni režimima koji su sadržali stavudin ili zidovudin, bilo je randomizovano u grupu u kojima se stavudin ili zidovudin zamenjivao tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u grupe koje su nastavile da primaju prvobitni režim (n = 49) tokom 48 nedelja. U 48. nedelji, 83% pacijenata u grupi sa tenofoviridizoproksilom i 92% pacijenata u grupi sa stavudinom ili zidovudinom, imalo je koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopija/mL. Razlika u procentu pacijenata kod kojih se zadržalo < 400 kopija/mL u 48. nedelji uglavnom je poticala od većeg broja prekida terapije u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91% pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 94% pacijenata u grupi koja je primala stavudin ili zidovudin imalo je vrednosti HIV-1 RNK < 400 kopija/mL u 48. nedelji.

Kod pedijatrijskih pacijenata zabeležena su sniženja BMD-a. Srednja vrednost BMD Z-skora lumbalne kičme kod pacijenata koji su bili lečeni tenofoviridizoproksilom na početku je iznosila -1,034, a kod lečenih stavudinom ili zidovudinom -0,498, dok je srednja vrednost BMD Z-skora celog tela kod lečenih tenofoviridizoproksilom iznosila -0,471, a kod lečenih stavudinom ili zidovudinom -0,386. Srednje vrednosti promene u 48. nedelji (na kraju randomizovane faze) iznosile su 0,032 odnosno 0,087 u BMD Z-skoru lumbalne kičme i -0,184, odnosno -0,027 u BMD Z-skoru celog tela u grupama koje su lečene tenofoviridizoproksilom, odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kičme u 48. nedelji u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u grupi lečenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom nego u grupi lečenoj stavudinom ili zidovudinom. Jedan ispitanik lečen tenofoviridizoproksilom imao je značajno (> 4%) smanjenje BMD-a lumbalnog dela kičme u 48. nedelji, dok to nije opaženo niti kod jednog ispitanika lečenog stavudinom ili zidovudinom. BMD Z-skor opao je za -0,012 za lumbalni deo kičme, odnosno za -0,338 za celo telo kod 64 ispitanika koji su bili na terapiji tenofoviridizoproksilom tokom 96 nedelja. BMD Z-skor nije bio prilagođen za telesnu visinu i telesnu masu.

U studiji GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0 %) izloženih tenofoviridizoproksilu obustavilo je lečenje zbog neželjenih događaja povezanih sa bubrezima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo terapiju tenofoviridizoproksilom (medijana vremena izloženosti tenofoviridizoproksilu

iznosila je 331 nedelja).

### *Hronični hepatitis B*

U studiji GS-US-174-0115, 106 HBeAg negativnih i pozitivnih pacijenata uzrasta 12 do < 18 godina sa hroničnom HBV infekcijom (HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL, povećane vrednosti ALT u serumu ( $\geq 2x$  ULN) ili povećanim vrednostima ALT u serumu u poslednja 24 meseca, u anamnezi ) je bilo lečeno tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg (n=52) ili placebo (n=54), tokom 72 nedelje. Ispitanici nisu smeli da budu prethodno lečeni tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksila (> 16 nedelja pre skrininga). U 72. nedelji, ukupno 88% (46/52) u grupi lečenoj tenofoviridizoproksilom i 0% (0/54) u placebo grupi su imali HBV DNK < 400 kopija/mL. 74% (26/35) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil je imala normalizovane vrednosti ALT-a u 72. nedelji, u odnosu na 31% (13/42) u grupi koja je primala placebo. Odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom je bio uporediv kod pacijenata koji nisu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju (n = 20) i kod pacijenata koji jesu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju (n = 32), uključujući i pacijente sa rezistencijom na lamivudin (n = 6). Devedeset pet procenata pacijenata koji nisu ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju, 84% pacijenata koji su ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju i 83% pacijenata sa rezistencijom na lamivudin su postigli vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL u 72. nedelji. Trideset jedan od 32 pacijenta koji su ranije primali nukleoz(t)idnu terapiju je ranije imao iskustvo sa lamivudinom. U 72. nedelji, 96% (27/28) pacijenata čiji je imunski sistem aktivan (vrednost HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL, ALT u serumu > 1,5 x ULN) u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 0% (0/32) pacijenata u grupi koja je primala placebo je imalo vrednosti HBV DNK < 400 kopija/mL. Sedamdeset pet procenata (21/28) pacijenata čiji je imunski sistem aktivan u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil je imalo normalne vrednosti ALT u 72. nedelji, u poređenju sa 34% (11/32) u grupi koja je primala placebo.

Nakon 72 nedelje slepe randomizovane terapije, svaki pacijent je mogao da pređe na otvorenu terapiju tenofoviridizoproksilom do 192. nedelje. Nakon 72. nedelje, virusološka supresija je održana kod onih koji suprimali dvostruko slepu terapiju tenofoviridizoproksilom, nakon kojeg je sledila otvorena terapija tenofoviridizoproksilom (tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil grupa): 86,5% (45/52) pacijenata u tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil grupi je imalo vrednosti HBV DNK < 400 kopija/mL u 192. nedelji. Među pacijentima koji su primali placebo tokom dvostruko slepe faze ispitivanja, udeo pacijenata sa vrednostima HBV DNK < 400 kopija/mL naglo je porastao nakon što su započeli fazu otvorene terapije tenofoviridizoproksilom (placebo-tenofoviridizoproksil grupa): 74,1% (40/54) pacijenata u placebo- tenofoviridizoproksil grupi je imalo vrednosti HBV DNK < 400 kopija/mL u 192. nedelji. Udeo pacijenata u tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil grupi kod kojih su vrednosti ALT-a normalizovane u 192. nedelji bio je 75,8% (25/33) među onima koji su na početku bili HBeAg pozitivni i 100,0% (2 od 2 pacijenta) među onima koji su na početku bili HBeAg negativni. Kod sličnog procenta pacijenata u grupama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i placebo-tenofoviridizoproksil (37,5% i 41,7%, respektivno) je imalo serokonverziju u anti-HBe do 192. nedelje.

Podaci o mineralnoj gustini kostiju (engl. *Bone Mineral Density*, BMD) iz studije GS-US-174-0115 susažeto predstavljeni u Tabeli 8:

**Tabela 8: Procena mineralne gustine kostiju na početku ispitivanja, u 72. nedelji i 192. nedelji**

|  | Početak studije | 72. nedelja | 192. nedelja |
|--|-----------------|-------------|--------------|
|--|-----------------|-------------|--------------|

|  | Tenofovir di zoproksil-tenofovir di zoproksil | Placebo-tenofovir di zoproksil | Tenofovir di izoproksil - tenofovir di zoproksil | Placebo-tenofovir di zoproksil | Tenofovir di zoproksil-tenofovirdi zoproksil | Placebo - tenofovir dizoproksil |
|--|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------------------|
| Srednja vrednost (SD) BMD Z-skora lumbalnog dela kičme <sup>a</sup>                                      | -0,42<br>(0,762)                              | -0,26<br>(0,806)               | -0,49<br>(0,852)                                 | -0,23<br>(0,893)               | -0,37<br>(0,946)                             | -0,44<br>(0,920)                |
| Promena srednje vrednosti (SD) BMD Z-skora lumbalnog dela kičme u odnosu na početak studije <sup>a</sup> | NP  | NP                             | -0,06<br>(0,320)                                 | 0,10<br>(0,378)                | 0,02<br>(0,548)                              | -0,10<br>(0,543)                |
| Srednja vrednost (SD) BMD Z-skora celog tela <sup>a</sup>  | -0,19<br>(1,110)                              | -0,23<br>(0,859)               | -0,36<br>(1,077)                                 | -0,12<br>(0,916)               | -0,38<br>(0,934)                             | -0,42<br>(0,942)                |
| Promena srednje vrednosti (SD) BMD Z-skora celog tela u odnosu na početak studije <sup>a</sup>           | NP  | NP                             | -0,16<br>(0,355)                                 | 0,09<br>(0,349)                | -0,16<br>(0,521)                             | -0,19<br>(0,504)                |
| Smanjenje BMD lumbalnog dela kičme od najmanje 6% <sup>b</sup>   | NP  | NP                             | 1,9%<br>(1 pacijent)                             | 0%                             | 3,8%<br>(2 pacijenta)                        | 3,7%<br>(2 pacijenta)           |
| Smanjenje BMD celog tela od najmanje 6% <sup>b</sup>   | NP  | NP                             | 0%   | 0%                             | 0%   | 1,9%<br>(1 pacijent)            |
| Srednje povećanje BMD lumbalnog dela kičme u %   | NP  | NP                             | 5,14%  | 8,08%                          | 10,05%                                       | 11,21%                          |
| Srednje povećanje BMD celog tela u %   | NP  | NP                             | 3,07%  | 5,39%                          | 6,09%  | 7,22%                           |

NP = nije primenljivo

<sup>a</sup> BMD Z-skorovi nisu prilagođeni za telesnu masu i visinu

<sup>b</sup> Primarni parametar praćenja bezbednosti do 72. nedelje

U studiji GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina, sa hroničnim hepatitisom B primali su tenofovirdizoproksil u dozi od 6,5 mg/kg do maksimalne doze od 245 mg (n = 60) ili placebo (n = 29) jednom dnevno tokom 48 nedelja. Ispitanici nisu smeli da budu prethodno lečeni tenofovirdizoproksilom, a na skriningu su morali da imaju

vrednosti HBV DNK > 10<sup>5</sup> kopija/mL (~ 4,2 log<sub>10</sub> i.j./mL) i ALT u serumu > 1,5 × gornja granica referentnih vrednosti (ULN). U 48. nedelji, 77% (46 od 60) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 7% (2 od 29) pacijenata u placebo grupi imalo je vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL). Šezdeset šest procenata (38 od 58) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil imala je normalizovanu vrednost ALT u 48. nedelji, u poređenju sa 15% (4 od 27) pacijenata u placebo grupi. Dvadeset pet procenata (14 od 56) pacijenata u grupi koja je primala tenofoviridizoproksil i 24% (7 od 29) pacijenata u placebo grupi postiglo je HBeAg serokonverziju u 48. nedelji.

Odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom bio je uporediv kod prethodno nelečenih i prethodno lečenih ovim lekom, sa 76% (38/50) prethodno nelečenih i 80% (8/10) prethodno lečenih ispitanika koji su postigli vrednost HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u 48. nedelji.

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

Nakon najmanje 48 nedelja slepog, randomizovanog ispitivanja, svaki ispitanik je mogao da se prevede na otvorenu terapiju tenofoviridizoproksilom do 192. nedelje. Nakon nedelje 48, virološka supresija se održavala kod ispitanika koji su primali dvostuko slepo tenofoviridizoproksil nakon čega je sledila otvorena terapija tenofoviridizoproksilom (TDF-TDF grupa): 83,3% (50/60) ispitanika u grupi TDF-TDF je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u nedelji 192. Među ispitanicima koji su primali placebo tokom dvostruko slepog perioda, procenat ispitanika sa HBV DNK < 400 kopija/mL naglo se povećao nakon primanja otvorene terapije sa TDF (PLB-TDF grupa): 62,1% (18/29) ispitanika u PLB-TDF grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL u nedelji 192. Procenat ispitanika sa normalizovanim ALT u nedelji 192 u TDF-TDF i PLB-TDF grupama je bio 79,3%, odnosno 59,3% (bazirano na centralnim laboratorijskim kriterijumima), Sličan procenat ispitanika u TDF-TDF i PLB-TDF grupama (33,9% odnosno 34,5%) je imao serokonverziju HBeAg do 192. nedelje. Ni jedan ispitanik iz obe grupe nije imao serokonverziju HBsAg do nedelje 192. Procenat odgovora na tretman u nedelji 192 održavao se za sve genotipove A, B i C (80-100%) u TDF-TDF grupi. U nedelji 192, i dalje je zapažan slabiji odgovor kod ispitanika sa infekcijom genotipom D (77%), ali sa poboljšanjem u poređnju sa rezultatima nedelje 48 (55%).

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

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

|                  | Početak studije  |                  | 48. nedelja      |                  | 192. nedelja     |                  |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                  | TDF              | PLB              | TDF-TDF          | PLB-TDF          | TDF-TDF          | PLB-TDF          |
| Srednja vrednost | -0,08<br>(1,044) | -0,31<br>(1,200) | -0,09<br>(1,056) | -0,16<br>(1,234) | -0,20<br>(1,032) | -0,38<br>(1,344) |

|  |                  |                  |                  |                   |                  |                  |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| (SD)<br>BMD Z-<br>skora<br>lumbalnog<br>dela kičme   |                  |                  |                  |                   |                  |                  |
| Promena<br>srednje<br>vrednosti<br>(SD) BMD<br>Z-skora<br>lumbalnog<br>dela kičme<br>u odnosu<br>na početak<br>studije | NP               | NP               | -0,03<br>(0,464) | 0,23<br>(0,409)   | -0,15<br>(0,661) | 0,21<br>(0,812)  |
| Srednja<br>vrednost<br>(SD)<br>BMD Z-<br>skora<br>celog tela   | -0,46<br>(1,113) | -0,34<br>(1,468) | -0,57<br>(0,978) | -0,05<br>(1,360)  | -0,56<br>(1,082) | -0,31<br>(1,418) |
| Promena<br>srednje<br>vrednosti<br>(SD) BMD<br>Z-skora<br>celog tela u<br>odnosu na<br>početak<br>studije              | NP               | NP               | -0,18<br>(0,514) | 0,26<br>(0,0,516) | -0,18<br>(1,020) | 0,38<br>(0,934)  |
| Kumulativn<br>o smanjenje<br>BMD<br>lumbalnog<br>dela kičme<br>od<br>najmanje<br>4% <sup>a</sup>                       | NP               | NP               | 18,3%            | 6,9%              | 18,3%            | 6,9%             |
| Kumula<br>tivno<br>smanjen<br>je BMD<br>celog<br>tela od<br>najmanj<br>e 4% <sup>a</sup>                               | NP               | NP               | 6,7%             | 0%                | 6,7%             | 0%               |
| Srednje<br>povećanje<br>BMD<br>lumbalno<br>g dela  | NP               | NP               | 3,9%             | 7,6%              | 19,2%            | 26,1%            |

|                                      |    |    |      |      |       |       |
|--------------------------------------|----|----|------|------|-------|-------|
| kičme u % <sup>b</sup>               |    |    |      |      |       |       |
| Srednje povećanje BMD celog tela u % | NP | NP | 4,6% | 8,7% | 23,7% | 27,2% |

NP = Nije primenljivo

<sup>a</sup> Nije bilo dodatnih ispitanika sa  $\geq 4\%$  BMD nakon nedelje 48

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Tenofoviridizoproksil je estarski prolek rastvorljiv u vodi koji se *in vivo* brzo konvertuje u tenofovir i formaldehid. Tenofovir se intracelularno konvertuje u tenofovir-monofosfat i u aktivnu komponentu tenofovir-difosfat.

### Resorpcija

Nakon oralne primene 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  $C_{max}$ , PIK i  $C_{min}$  tenofovira od 326 (36,6%) nanograma/mL, 3,324 (41,2%) nanograma·h/mL i 64,4 (39,4%) nanograma/mL. 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 tenofoviridizoproksila kod pacijenata natašte je bila približno 25%. Primena tenofoviridizoproksila sa obrokom sa visokim sadržajem masti pojačala je oralnu biološku raspoloživost, sa povećanjem vrednosti PIK-a 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 između 213 i 375 nanograma/mL. Ipak, primena tenofoviridizoproksila sa lakim obrokom nije imala značajne efekte na farmakokinetiku tenofovira.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

*In vitro* ispitivanjima je utvrđeno da ni tenofoviridizoproksil ni tenofovir ne predstavljaju supstrat za enzime CYP450. Pored toga, pri značajno većim koncentracijama (približno 300 puta) od onih zapaženih *in vivo*, tenofovir nije dovodio do inhibicije *in vitro* metabolizam lekova posredovan bilo kojim od osnovnih humanih izoformi CYP450 koje su uključene u

biotransformaciju lekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, ili CYP1A1/2). Tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil 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. Procenjeno je da je ukupni klirens približno 230 mL/h/kg (približno 300 mL/min). Procenjeno je da je bubrežni klirens približno 160 mL/h/kg (približno 210 mL/min), što premašuje stopu glomerularne filtracije. Ovo ukazuje na to da je aktivna tubularna sekrecija važan sastavni deo eliminacije tenofovira. Nakon oralne primene, terminalno poluvreme eliminacije 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 tenofovirdizoproksila u okviru opsega doze od 75 do 600 mg i nije bila pod uticajem ponovljenih doziranja pri bilo kom nivou doze.

### *Starost*

Farmakokinetička ispitivanja 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 ravnotežnom stanju procenjena je kod 8 adolescentnih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 (uzrasta 12 do < 18 godina) sa telesnom masom  $\geq 35$  kg. Srednje vrednosti ( $\pm$  SD) $C_{max}$  i  $PIK_{tau}$  iznose  $0,38 \pm 0,13$  mikrograma/mL, odnosno  $3,39 \pm 1,22$  mikrograma·h/mL. Izloženost tenofoviru koja je postignuta kod adolescentnih pacijenata koji su primali oralne dnevne doze 245 mg tenofovirdizoproksila bila je slična izloženosti koja je postignuta kod odraslih pacijenata koji su primali jednom dnevno dozu od 245 mg tenofovirdizoproksila.

*Hronični hepatitis B:* Izloženost tenofoviru u stanju ravnoteže kod adolescenata inficiranih virusom HBV-a (uzrasta od 12 do < 18 godina) koji su oralno primali dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg je bila slična izloženosti postignutoj kod odraslih pacijenata koji su dobijali dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg.

Izloženost tenofovirusu kod pedijatrijskih pacijenata inficiranih virusom HBV uzrasta 2 do <12 godina, koji su primali jednu oralnu dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg telesne mase (u obliku tableta ili granula) do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženostima postignutim kod pedijatrijskih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 uzrasta 2 do <12 godina koji su primali jednu dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg do maksimalne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg.

Kod dece mlađe od 12 godina, kao i kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega, nisu sprovedena ispitivanja tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetički parametri tenofovira su određivani nakon oralne primene pojedinačne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg kod 40 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 vrednost CrCl >80 mL/min; blago CrCl=50-79 mL/min; umereno CrCl=30-49 mL/min i teško sa CrCl=10-29 mL/min). U poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom, srednja izloženost tenofovirusu (%CV) se povećala sa 2185 (12%) nanograma·h/mL kod ispitanika sa vrednostima CrCl >80 mL/min na 3064 (30%) nanograma·h/mL, 6009 (42%) ng·h/mL odnosno 15985 (45%) nanograma·h/mL kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Očekuje se da preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, sa produženim intervalom izmenu doza, dovedu do povećanih koncentracija u plazmi i nižih vrednosti  $C_{min}$  kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Kliničke implikacije nisu poznate.

Kod pacijenata u terminalnoj fazi oboljenja bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) (vrednosti CrCl <10 mL/min) koji zahtevaju hemodijalizu, između dijaliza su koncentracije tenofovira značajno rasle tokom 48 časova, postizući srednju  $C_{max}$  od 1032 nanograma/mL i srednju vrednost  $PIK_{0-48h}$  od 42857 nanograma·h/mL.

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

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

Farmakokinetika tenofovira kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije ispitivana. Nema dovoljno podataka da bi se napravile preporuke o doziranju (videti odeljke 4.2. i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Pojedinačna doza od 245 mg tenofoviridizoproksila je primenjena na pacijentima koji nisu inficirani HIV-om ili HBV-om, sa različitim stepenom oštećenja jetre na osnovu *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikacije. Farmakokinetika tenofovira nije bila značajnije izmenjena kod pacijenata sa oštećenjem jetre, što ukazuje na to da kod ovih ispitanika prilagođavanje doze nije potrebno. Srednje vrednosti (%CV)  $C_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$  za tenofovir su bile 223 (34,8%) nanograma/mL odnosno 2050 (50,8%) nanograma·h/mL, kod normalnih ispitanika, u poređenju sa 289 (46,0%) nanograma/mL i 2310

(43,5%) nanograma·h/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem jetre i 305 (24,8%) nanograma/mL i 2740 (44,0%) nanograma·h/mL kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

#### *Intracelularna farmakokinetika*

Utvrđeno je da je u neproliferišućim ljudskim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), poluvreme eliminacije tenofovir-difosfata bilo približno 50 sati, pri čemu je poluvreme eliminacije u PBMC stimulsanim fitohemaglutininom bilo približno 10 sati.

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

Pretklinička ispitivanja bezbednosne farmakologije ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza sprovedenih na pacovima, psima i majmunima pri nivoima ekspozicije većim ili jednakim kliničkim nivoima ekspozicije, a sa mogućim značajem za kliničku primenu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti kao i smanjenje koncentracija fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostikovana je kao osteomalacija (kod majmuna) i smanjena mineralna gustina kostiju (BMD) (kod pacova i pasa). Kod mladih odraslih pacova i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi  $\geq 5$  puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se kod mladih inficiranih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja ( $\geq 40$  puta veća izloženost nego kod ljudi). Nalazi dobijeni ispitivanjima na pacovima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne resorpcije fosfata, koje je bilo povezano sa aktivnom supstancom, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustine kostiju.

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 (test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima pacova, međutim, rezultati su bili negativni u *in vivo* mikronukleus testu na mišjoj kostnoj srži.

U studijama karcinogenosti na pacovima i miševima, uočena je mala 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, tenofovirdizoproksil je smanjio indeks preživljavanja i telesnu masu mladunaca tokom studija peri- i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su bile toksične za majku.

#### Procena rizika za životnu sredinu (ERA)

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Laktoza  
Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Skrob, preželatinizirani (kukuruzni)  
Kroskarmeloza-natrijum  
Magnezijum-stearat (E470b)

*Film obloga:*

Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)  
Titan-dioksid (E171)  
Polivinil alkohol (E1203)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo

## **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

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

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Unutrasnje pakovanje je 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 je 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)**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS DOO BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

515-01-02616-21-001

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

Datum prve dozvole: 19.10.2016

Datum poslednje obnove dozvole: 20.04.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2022.