

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 155 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, ανοικτού γαλάζιου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο $12,20 \pm 0,20$ mm που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «TN245» και στην άλλη την ένδειξη «M».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από τον ιό HIV-1

Τα tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1.

Στους ενήλικες, η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του tenofovir disoproxil στη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 βασίζεται στα αποτελέσματα μίας μελέτης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υψηλό ιικό φορτίο (> 100.000 αντίγραφα/ml) και μελέτες στις οποίες το tenofovir disoproxil προστέθηκε στη σταθερή βασική θεραπεία (κυρίως τριπλό θεραπευτικό σχήμα) σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί-αντιρετροϊκή αγωγή και παρουσίαζαν πρόωμη ιολογική αποτυχία (< 10.000 αντίγραφα/ml, με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν < 5.000 αντίγραφα/ml).

Τα tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται επίσης για τη θεραπεία των εφήβων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 12 έως < 18 ετών, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του tenofovir disoproxil για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β

Τα tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, με ένδειξη ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής και/ή ίνωσης (βλ. παράγραφο 5.1).
- ένδειξη ιού της ηπατίτιδας Β με αντοχή στη λαμβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τα tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ανοσολογικής ενεργού νόσου δηλ. ενεργού ιικής αντιγραφής και επίμονα υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ή ιστολογική ένδειξη μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων και/ή στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του tenofovir disoproxil για τη θεραπεία HIV ή για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών (εφήβων) θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε ενήλικους και εφήβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί ως εξής:

- Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απόλυτη αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.

- Σε ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ΗΒs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Στους ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η δοσολογία σε στερεή μορφή, άλλα κατάλληλα σκευάσματα μπορούν να ελεγχθούν ως προς τη διαθεσιμότητά τους.

Το Tenofovir disoproxil Mylan διατίθεται μόνο στη μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 245 mg. Άλλα κατάλληλα σκευάσματα μπορούν να ελεγχθούν ως προς τη διαθεσιμότητά τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους ≥ 35 kg, η συνιστώμενη δόση του tenofovir disoproxil είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μειωμένες δόσεις tenofovir disoproxil χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 12 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1. Καθώς το Tenofovir disoproxil Mylan διατίθεται μόνο σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 245 mg, δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών. Άλλα κατάλληλα σκευάσματα μπορούν να ελεγχθούν ως προς τη διαθεσιμότητά τους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους ≥ 35 kg, η συνιστώμενη δόση του tenofovir disoproxil είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β ηλικίας 2 έως < 12 ετών ή που ζυγίζουν < 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε έφηβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η δοσολογία σε στερεή μορφή, άλλα κατάλληλα σκευάσματα μπορούν να ελεγχθούν ως προς τη διαθεσιμότητά τους.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του tenofovir disoproxil εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το tenofovir disoproxil μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του tenofovir disoproxil για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του tenofovir disoproxil, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του tenofovir disoproxil, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το tenofovir απομακρύνεται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στο tenofovir αυξάνει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ενήλικες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι για την παροχή μειωμένης ημερήσιας δόσης του tenofovir disoproxil συνιστάται για ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση.

Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min)

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil ημερησίως σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min)

Καθώς η χορήγηση χαμηλότερης δόσης με το δισκίο 245 mg δεν είναι δυνατή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με τη χρήση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 245 mg. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση 245 mg tenofovir disoproxil κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα HIV αρνητικά και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου η οποία χρειάζεται αιμοκάθαρση, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Λόγω έλλειψης εναλλακτικών περιεκτικότητας δισκίων, δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν επαρκείς αναπροσαρμογές της δόσης, συνεπώς η χρήση σε αυτήν την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα, ως εξής:

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: 245 mg tenofovir disoproxil μπορούν να χορηγούνται κάθε 72-96 ώρες (δοσολογία δύο φορές την εβδομάδα).

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: 245 mg tenofovir disoproxil μπορούν να χορηγούνται κάθε 7 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης*.

Αυτές οι αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Οι προσομοιώσεις καταδεικνύουν ότι το παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα με χρήση των tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δεν είναι ιδανικό και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα και ενδεχομένως ανεπαρκή ανταπόκριση. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην θεραπεία και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

* Γενικά μία φορά εβδομαδιαίως, υπολογίζοντας τρεις συνεδρίες αιμοκάθαρσης την εβδομάδα, διάρκειας περίπου 4 ωρών η καθεμία ή μετά από 12 ώρες συνολικής αιμοκάθαρσης.

Δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με καθαρή κρεατινίνη < 10 ml/min.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν το tenofovir disoproxil διακοπεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία tenofovir disoproxil Mylan πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

Ωστόσο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να χορηγηθούν μετά από διάλυση του δισκίου σε τουλάχιστον 100 ml ύδατος, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

HIV-1

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Tenofovir disoproxil Mylan δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Tenofovir disoproxil Mylan δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.
- Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με didanosine δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού είναι $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ή αν η κάθαρση κρεατινίνης έχει ελαττωθεί σε $< 50 \text{ ml/min}$ σε κάθε ενήλικα ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με το tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 50 \text{ ml/min}$ ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη -2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών human organic anion transporter (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφορές πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του

cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir disoproxil έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση, η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, το δοσολογικό μεσοδιάστημα πρέπει να αναπροσαρμοστεί και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8). Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν το tenofovir disoproxil με τη stavudine χορηγούμενα σε συνδυασμό με lamivudine και efavirenz σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με το tenofovir disoproxil την 144^η εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96^η εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ'όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρος ορού) πρέπει να αξιολογείται πριν από τη θεραπεία και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Εφαρμόζονται οι ίδιες συστάσεις όπως και στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου και/ή νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα είναι πολύ περιορισμένα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος.

Υπάρχουν περιορισμένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και σε όσους έχουν βαθμό > 9 στη κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ηπατικών ή νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντούτοις, οι ηπατοχολικές και νεφρικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτό των πληθυσμό ασθενών.

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς μειώνονται τα επίπεδα HBV DNA ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με tenofovir, οι εξάρσεις κατά τη θεραπεία παρουσιάστηκαν τυπικά μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια

έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχρόνηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται από τη συγχρόνηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να

βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/ και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιρικά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART, αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου πρέπει να επιδειχθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil.

Τα tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/ και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη -2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	<p>Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με entecavir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil fumarate, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil fumarate, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil fumarate, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1000) καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Ως γενικός κανόνας, δεν συνιστάται σε μητέρες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί μετάδοση του HIV στο βρέφος.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς έλαβαν αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφαβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλές τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipiroxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στην οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n = 45) ή entecavir (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48^η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168^η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη lamivudine: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη lamivudine έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
Συχνές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Όχι συχνές:	ραβδομύωση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1, 2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή
Συχνές:	κόπωση

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφαλείας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο

νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νοκυλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας > 10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και > 2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil έναντι του 1,9% των ασθενών που ελάμβαναν adefovir dipiroxil. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν tenofovir disoproxil, οι αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη τις 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη των εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περιήληψη ανεπιθύμητων ενεργειών και 5.1*).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9.0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες και μια τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως < 12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με tenofovir disoproxil Mylan (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Αντιμετώπιση

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil maleate είναι το μηλεϊνικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρηνια κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμευσης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ική δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελεχούς HIV-1_{IIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L

είτε την L210W μετάλλαξη της αναστροφής μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/mm³, η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 log₁₀ αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ιικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετιζόνταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετιζόνταν με πρωτεασικούς αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετιζόνταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν -0,03 log₁₀ αντίγραφα/ml και -0,61 log₁₀ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0,0001). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη (+13 κύτταρα/mm³ για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/mm³ για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή p = 0,0008). Η αντι-ϊκική ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν -0,57 log₁₀ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα). Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκεια 144-εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lamivudine και efavirenz σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/mm³, το μέσο ιικό φορτίο ήταν 4,91 log₁₀ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της stavudine. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της stavudine.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία (-3,09 και -3,09 log₁₀ αντίγραφα/ml, +169 και 167 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και stavudine αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας (-3,07 και -3,03 log₁₀ αντίγραφα/ml +263 και +283 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της stavudine αντίστοιχα). Μία

σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην efavirenz ή στην lamivudine είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

HBV αντι-ικική δράση in vitro: Η αντι-ικική δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 μmol/l, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) > 100 μmol/l.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipiroxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και/ή αντοχή στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει αποδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipiroxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174-0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipiroxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (καθοριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipiroxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρέιχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως

βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48^η εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174-0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48^η εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογία				
Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil < 0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση καθοριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης

HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλής τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384^η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλέπε Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 αντίγραφα/ ml (< 69 IU/ml)												
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ομαλοποιημένη ALT ^d												
Ορολογία (%)												
HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται
HBsAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

- ^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.
- ^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.
- ^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.
- ^g 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.
- ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.
- ^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240^η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η απώλεια HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.
- ^l 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.
- ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).
- ^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.
- ^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipiroxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Εβδομάδα	96 _b	144 _e	192 _h	240 _j	288 _m	384 _o	96 _c	144 _f	192 _i	240 _k	288 _n	384 _p
HBV DNA (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
< 400 αντίγραφα/ml <69 IU/ml												
ALT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ομαλοποιημένη ALT ^d												
Ορολογία (%)												
HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου ορίζονται από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240^η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103 κατά την 240^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Εννενήντα πέντα τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5 - 6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240^η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240^η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240^η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG 5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν $9,45 \log_{10}$ αντίγραφα/ml ($n = 27$). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του $-5,74 \log_{10}$ αντίγραφα/ml ($n = 18$). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά τη 48^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipiroxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24^η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil ($p = 0,672$). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil ($p = 0,504$). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24^{ης} εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil ($n = 45$), της emtricitabine συν το tenofovir disoproxil ($n = 45$), και του entecavir ($n = 22$), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των $5,8 \log_{10}$ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη lamivudine, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipiroxil και 9 του 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη και/ή στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα /ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil (Βλ. Πίνακα 7 παρακάτω).

Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την 168^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με HVB με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμμία (HBV DNA ≥ 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν HBeAg αρνητικά,

47,5% ήταν HBeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των HBeAg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Στα HBeAg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση μέχρι την 240^η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-HBs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-HBs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 39), την 96^η (n = 24), την 144^η (n = 6), την 192^η (n = 5), την 240^η (n = 4), την 288^η (n = 6) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 16), την 96^η (n = 5), την 144^η (n = 1), την 192^η (n = 2), την 240^η (n = 1), την 288^η (n = 1) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη lamivudine και/ή στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αιμικό επεισόδιο (HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, ανά ζεύγη δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη της μελέτης) έλαβαν αρχικά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και μετά 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής

επισημάνσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς της εν λόγω ομάδας με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 48 (n = 6), την εβδομάδα 72 (n = 5), την εβδομάδα 96 (n = 4), την εβδομάδα 144 (n = 2) και την εβδομάδα 192 εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη της μελέτης) έλαβαν αρχικά τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς συνέχισαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς της εν λόγω ομάδας με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 96 (n = 17), την εβδομάδα 144 (n = 7) και την εβδομάδα 192 (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισημάνσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν stavudine ή zidovudine τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή zidovudine με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με stavudine ή zidovudine είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλειπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir

disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με stavudine ή zidovudine είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με stavudine ή zidovudine, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και stavudine ή zidovudine, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με stavudine ή zidovudine. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με stavudine ή zidovudine. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με stavudine ή zidovudine δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9.0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (> 6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (> 16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72^η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Εννενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72^η εβδομάδα. Τριάντα ένας από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72^η εβδομάδα, 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό > 1,5 x ΑΦΟ) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 72 εβδομάδα, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε σε εκείνους που λάμβαναν διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil

(ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): Το 86,5% (45/52) των ασθενών της ομάδας tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil είχε HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλής τυφλής θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη έναρξη της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB- tenofovir disoproxil): Το 74,1% (40/54) των ασθενών της ομάδας PLB- tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 192. Το ποσοστό των ασθενών με ομαλοποίηση της ALT κατά την εβδομάδα 192 στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ εκείνων που ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη της μελέτης και 100,0% (2 στους 2 ασθενείς) μεταξύ εκείνων που ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη της μελέτης. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil και PLB-tenofovir disoproxil (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την εβδομάδα 192.

Τα δεδομένα για την οστική πυκνότητα (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη της μελέτης, την εβδομάδα 72 και την εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση (SD) βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Μέση (SD) μεταβολή από τη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την έναρξη της μελέτης ^α	Δ/Ε	Δ/Ε	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Ολοσωματική μέση (SD) βαθμολογία BMD Z ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Ολοσωματική μέση (SD) μεταβολή από τη βαθμολογία BMD Z κατά την έναρξη της μελέτης ^α	Δ/Ε	Δ/Ε	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
ΟΠ οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μειωμένη κατά τουλάχιστον 6% ^β	Δ/Ε	Δ/Ε	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Ολοσωματική ΟΠ μειωμένη κατά τουλάχιστον 6% ^β	Δ/Ε	Δ/Ε	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)
Μέση εκατοστιαία (%) αύξηση ΟΠ οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	Δ/Ε	Δ/Ε	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση εκατοστιαία (%) αύξηση ολοσωματικής ΟΠ	Δ/Ε	Δ/Ε	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

Δ/Ε = Δεν εφαρμόζεται

^α Οι βαθμολογίες BMD Z δεν έχουν προσαρμοστεί ως προς το ύψος και το βάρος.

^β Κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας έως την 72^η εβδομάδα

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες.

Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT > 1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-

DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα με tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην Εβδομάδα 48.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς έλαβαν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): Το 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): Το 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192 διατηρήθηκαν για όλους τους γονοτύπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174 0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	--0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	Δ/Ε	Δ/Ε	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	Δ/Ε	Δ/Ε	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^a	Δ/Ε	Δ/Ε	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^a	Δ/Ε	Δ/Ε	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	Δ/Ε	Δ/Ε	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	Δ/Ε	Δ/Ε	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

Δ/Ε = Δεν εφαρμόζεται

^a Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το tenofovir disoproxil σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεΐδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 µmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg. Η μέση (\pm SD) C_{max} και AUC_{tau} είναι $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ και $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η έκθεση στο tenofovir που επετεύχθη στους εφήβους ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Χρόνια ηπατίτιδα B: Η σταθερής κατάστασης έκθεση στο tenofovir στους εφήβους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με HBV (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που ελάμβαναν από του στόματος μια ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που ελάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με tenofovir disoproxil 245 mg δισκία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με νεφρική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV ή HBV και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν $\text{CrCl} > 80$ ml/min, ήπια με $\text{CrCl}=50-79$ ml/min, μέτρια με $\text{CrCl}=30-49$ ml/min και σοβαρή με $\text{CrCl}=10-29$ ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir \pm σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με $\text{CrCl} > 80$ ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι δοσολογικές οδηγίες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος, αναμένεται να έχουν αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και χαμηλότερα C_{min} επίπεδα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η κλινική σημασία των ανωτέρω είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min) που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης, μεταξύ των συνεδριών οι συγκεντρώσεις του tenofovir αυξήθηκαν σημαντικά εντός 48 ωρών, επιτυγχάνοντας μία μέση C_{max} της τάξης του 1.032 ng·h/ml και μέση AUC_{0-48h} της τάξης του 42.857 ng·h/ml.

Συνιστάται το δοσολογικό μεσοδιάστημα για το tenofovir disoproxil 245 mg να διαφοροποιείται σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή σε ασθενείς που ήδη έχουν NNTΣ και έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV ή HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng·h/ml και 2.050 (50,8%) ng·h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng·h/ml και 2.310 (43,5%) ng·h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng·h/ml και 2.740 (44,0%) ng·h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBCs) η ημίσεια ζωής του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πιθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη
Ινδικοκαρμίνιο Κυανό (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Για τις φιάλες μόνο:

Μετά το πρώτο άνοιγμα: χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο (PP) με υπόστρωμα επαγωγικής συγκόλλησης αλουμινίου και αφυγραντικό υλικό (γέλη πυριτικού οξέος), που διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες κυψέλης (blister) από OPA/Αλουμίνιο/PE/Αποξηραντικό/PE- Αλουμίνιο που περιέχουν 10 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάρτηρη συσκευασία κυψέλης (blister) μονάδας δόσης από OPA/Αλουμίνιο PE/Αποξηραντικό/PE- Αλουμίνιο που περιέχει 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Δεκεμβρίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Ιρλανδία

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Ουγγαρία

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

<μόνο για το κουτί>

Ημερομηνία ανοίγματος:

<για την ετικέτα φιάλης και το κουτί >

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1129/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[μόνο για το κουτί]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Συμπεριλαμβάνεται γραμμικός κωδικός 2Δ που φέρει το μοναδικό αναγνωριστικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1129/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ –ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ –ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

<Για το εσωτερικό κουτί της πολυσυσκευασίας:>

Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

<μόνο για το κουτί>

Ημερομηνία ανοίγματος:

<για την ετικέτα φιάλης και το κουτί>

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1129/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ –ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ –ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tenofovir disoproxil Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan
3. Πώς να πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tenofovir disoproxil Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

1. Τι είναι το Tenofovir disoproxil Mylan και ποια είναι η χρήση του

Το Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV ή HBV λοίμωξης ή και των δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία των ενζύμων (στον HIV *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή των ιών. Στο HIV, το Tenofovir disoproxil Mylan πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg δισκία είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας). Τα δισκία είναι κατάλληλα για:

- **ενήλικες**
- **εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών οι οποίοι έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Τα Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg δισκία είναι επίσης αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, μια λοίμωξη από τον HBV (ιός της ηπατίτιδας B). Τα δισκία είναι κατάλληλα για:

- **ενήλικες**
- **εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών**

Δεν είναι απαραίτητο να έχετε HIV για να υποβληθείτε σε θεραπεία με το Tenofovir disoproxil Mylan για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνετε Tenofovir disoproxil Mylan εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος να αναπτύξετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται

με την HIV λοίμωξη. Μπορεί επίσης να μεταδώσετε HIV ή HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan

Μην πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

Αν αυτό ισχύει για σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και μην πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Προσέχετε να μη μεταδώσετε τον ιό σε άλλους.** Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το Tenofovir disoproxil Mylan δε μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε προφυλάξεις προκειμένου να το αποφύγετε.
- **Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας.** Το Tenofovir disoproxil Mylan δεν πρέπει να χορηγείται σε εφήβους με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Το Tenofovir disoproxil Mylan ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί σας. Εάν είστε ενήλικας, ο γιατρός σας είναι πιθανό να σας συμβουλεύσει να λαμβάνετε τα δισκία λιγότερο συχνά. Μη μειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση, εάν δεν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Το Tenofovir disoproxil Mylan δεν χορηγείται συνήθως, όταν ήδη παίρνετε άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Tenofovir disoproxil Mylan*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

- **Προβλήματα οστών.** Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας πάσχει από οστεοπόρωση. Οι ασθενείς με οστεοπόρωση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα.

- **Συζητήστε με το γιατρό σας, αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για σας. Αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία.

- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν πάσχετε από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχετε κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφότου ξεκινήσετε θεραπεία με Tenofovir disoproxil Mylan. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό να εμφανίσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Tenofovir disoproxil Mylan. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

- **Συζητήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν είστε άνω των 65 ετών.** Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Αν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Tenofovir disoproxil Mylan, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.

Παιδιά και έφηβοι

Τα Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg δισκία είναι **κατάλληλα** για:

- **εφήβους με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg και που έχουν ήδη λάβει θεραπεία** με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες
- **εφήβους με HBV λοίμωξη ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg.**

Τα Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg δισκία **δεν** είναι κατάλληλα για τις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες:

- **Δεν προορίζονται για παιδιά με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας κάτω των 12 ετών**
- **Δεν προορίζονται για παιδιά με HBV λοίμωξη ηλικίας κάτω των 12 ετών.**

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan.*

Άλλα φάρμακα και Tenofovir disoproxil Mylan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην σταματήσετε να παίρνετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας όταν ξεκινήσετε θεραπεία με Tenofovir disoproxil Mylan, εάν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.

- **Μην πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan** αν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας, αν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
- η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
- η φοσκαρνέτη, η γκανσυκλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
- η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
- το adefovir dipiroxil (για το HBV),
- το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Tenofovir disoproxil Mylan μαζί με άλλα αντιαρτικά φάρμακα που περιέχουν didanosine, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της didanosine στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και didanosine. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει συνδυασμούς tenofovir και didanosine.
- **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.

Το Tenofovir disoproxil Mylan με τροφή και ποτό

Παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Προσπαθήστε να αποφύγετε να μείνετε έγκυος** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Mylan. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, προκειμένου να αποφύγετε μία εγκυμοσύνη.
- **Αν έχετε λάβει το Tenofovir disoproxil Mylan** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Εάν είστε μητέρα με HBV λοίμωξη και το μωρό σας έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, μπορείτε να θηλάσετε το νεογνό σας, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Εάν είστε μητέρα με HIV λοίμωξη, μη θηλάζετε, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν αισθάνεστε ζαλισμένος ενώ παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan, **μην οδηγείτε ή κάνετε ποδήλατο** και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει λακτόζη

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan. Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Ενήλικες:** 1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).
- **Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg:** 1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Εάν έχετε ιδιαίτερη δυσκολία στην κατάποση, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο με την άκρη ενός κουταλιού. Κατόπιν αναμίξτε τη σκόνη με περίπου 100 ml (μισό ποτήρι) νερού, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού και πιείτε το αμέσως.

- **Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.
- **Αν είστε ενήλικας και έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας,** ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan λιγότερο συχνά.
- Αν έχετε HBV, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει έλεγχο για HIV για να διαπιστώσει αν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV. Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.
- Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι καταλληλότερες για ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tenofovir disoproxil Mylan από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Tenofovir disoproxil Mylan απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tenofovir disoproxil Mylan

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Tenofovir disoproxil Mylan. Εάν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχατε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνετε πάρτε την όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που έπρεπε να την είχατε πάρει, μην πάρετε αυτήν που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Tenofovir disoproxil Mylan, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο, αν κάνετε εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Tenofovir disoproxil Mylan.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Mylan χωρίς να σας συμβουλευσει ο γιατρός σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Tenofovir disoproxil Mylan ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Αν έχετε ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Tenofovir disoproxil Mylan χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη tenofovir disoproxil. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς.

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε το Tenofovir disoproxil Mylan για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν βιώνετε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχετε άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Tenofovir disoproxil Mylan.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
- βαθεία, ταχεία αναπνοή
- υπνηλία
- ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

Αν νομίζετε ότι πάσχετε από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχνουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- **λιπώδες ήπαρ**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- πονοκέφαλος, κοιλιακός πόνος, κόπωση, αίσθημα τυμπανισμού, μετεωρισμός

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Tenofovir disoproxil Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Για τις φιάλες: μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tenofovir disoproxil Mylan

- Η δραστική ουσία είναι το tenofovir disoproxil. Κάθε δισκίο Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 *Το Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει λακτόζη*), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο, υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη και λάκα ινδικοκαρμινίου κυανή (E132).

Εμφάνιση του Tenofovir disoproxil Mylan και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, ανοικτού γαλάζιου χρώματος δισκία που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «TN245» και στην άλλη την ένδειξη «M».

Το φάρμακο διατίθεται σε πλαστικές φιάλες με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά και μεμβράνη σφράγισης, οι οποίες περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, καθώς και σε

πολυσυσκευασίες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, οι οποίες περιέχουν 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έκαστη. Οι φιάλες περιέχουν επίσης ξηραντικό μέσο. Μην καταναλώνετε το ξηραντικό μέσο.

Τα δισκία διατίθενται επίσης σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 10, 30 ή 30 x 1 (μονάδα δόσης) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Ιρλανδία

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
Ουγγαρία

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>