

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (maleát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

155 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világoskék, kerek, mindkét oldalán domború, $12,20 \pm 0,20$ mm átmérőjű, filmtabletta, egyik oldalán „TN245”, másikon pedig „M” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

A Tenofovir disoproxil 245 mg filmtabletta más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött felnőttek kezelésére javallott.

Felnőtteknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés előnyös hatását HIV-1-fertőzés esetén egy, korábban nem kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálat támasztja alá, melyben nagy virális terhelésű (> 100 000 kópia/ml) betegek is részt vettek. Az előnyös hatást támasztották alá továbbá olyan vizsgálatok, amelyekben a tenofovir-dizoproxilt stabil alapkezeléshez (többnyire három gyógyszerből álló terápiához) adták hozzá korábban antiretrovirális kezelésben részesült, korai virológiai hatástalanságot mutató betegek esetében (< 10 000 kópia/ml, a betegek többségénél < 5000 kópia/ml).

A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az első vonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 12 - <18 éves serdülők kezelésére is javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a tenofovir-dizoproxil alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia-vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönten.

Hepatitis B-fertőzés

A245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta olyan felnőttek krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az aktív vírusreplikáció, tartósan emelkedett glutamát-piruvát transzamináz (GPT vagy ALAT) -szérumszintjük és szövettanilag igazolt aktív májgyulladásuk és/vagy fibrosisuk van (lásd 5.1 pont).

- igazolt a lamivudin-rezisztens hepatitis B-vírus jelenléte (lásd 4.8 és 5.1 pont)
- májbetegsége dekompenzált (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta olyan 12 és < 18 év közötti serdülők krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az immunológiai szempontból aktív betegség jelenléte, azaz az aktív vírusreplikáció, és a tartósan emelkedett szérumszintű GPT-vagy a szövettanilag igazolt közepes–súlyos májgyulladás és/vagy fibrosis. Gyermekeknél és serdülőknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

Felnőttek

A tenofovir-dizoproxil javasolt adagja HIV-fertőzés vagy krónikus hepatitis B kezelésére per-os naponta egyszer 245 mg (egy tablettát), étkezés közben.

A gyermekgyógyászati (serdülő) betegek kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek, beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B-vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérumszintű GPT-értéknek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőtt és serdülő korú betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása az alábbi esetekben mérlegelendő:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 6-12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV-DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3-6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérumszintű GPT- és HBV-DNS-szintje a kezelés befejezése után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolórára vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérumszintű GPT- és HBV-DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. Két évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő felnőtt betegeknél a kezelés megszüntetése nem javasolt.

Más, alkalmas kiszerelésű gyógyszerkészítmények alkalmazhatók – ha beszerezhetők – HIV-1-fertőzés és a krónikus hepatitis B kezelésére olyan felnőtt betegeknek, akiknél nem megfelelő a szilárd gyógyszerforma.

A Tenofovir disoproxil Mylan kizárólag 245 mg-os filmtabletta formájában kapható. Szükség esetén más, alkalmas kiszerelésű gyógyszereket lehet alkalmazni, amennyiben kapható ilyen.

Gyermekek és serdülők:

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil javasolt adagja 12 - <18 éves, ≥ 35 kg testtömegű serdülők részére 245 mg (egy tablettát) naponta egyszer, per os, étkezés közben bevéve (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A 2 és <12 év közötti, HIV-1-fertőzött gyermekek a tenofovir-dizoproxil csökkentett adagolásával kezelhetők. A Tenofovir disoproxil Mylan csak 245 mg-os filmtablettaként kapható, ezért 2 és <12 év közötti gyermekek kezelésére nem alkalmas. Szükség esetén más, alkalmas kiszerelésű gyógyszereket lehet alkalmazni, amennyiben kapható ilyen.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Krónikus hepatitis B: A 12 és < 18 év közötti és ≥ 35 kg testtömegű serdülők esetén a tenofovir-dizoproxil javasolt adagja per os, naponta egyszer 245 mg (egy tablettát), étkezés közben (lásd 4.8 és 5.1 pont). A kezelés optimális időtartama jelenleg nem ismert.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 - < 12 éves vagy < 35 kg testtömegű, krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Más, alkalmas kiszerelésű gyógyszerek alkalmazhatók – ha beszerezhetők – a HIV-1-fertőzés és a krónikus hepatitis B kezelésére olyan 12 és <18 év közötti serdülőknél, akiknél nem megfelelő a szilárd gyógyszerforma.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy tenofovir-dizoproxil adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a tenofovir-dizoproxil étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a tenofovir-dizoproxil adag kihagyása óta, és már majdnem érkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a tenofovir-dizoproxil bevétele után több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a tenofovir-dizoproxil bevitelét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem állnak rendelkezésre adatok, melyek alapján javaslatot lehetne megfogalmazni a 65 éven felüli betegek esetén alkalmazható adagokra vonatkozóan (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

A tenofovir a vesén keresztül választódik ki; veseműködési zavarban szenvedő betegeknek jelentősen megnő a tenofovir-expozíció.

Felnőttek

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre közepes vagy súlyos fokú veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő felnőtt betegek esetén, továbbá a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó adatok enyhe fokú veseelégtelenségben (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc) szenvedő betegek esetén még nem kerültek

kiértékelésre. Ezért a tenofovir-dizoproxil a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Olyan felnőtt betegek esetén, akik kreatinin-clearance-e kisebb mint 50 ml/perc, beleértve a hemodializált betegeket is, a napi tenofovir-dizoproxil csökkentett adagjának biztosításához a tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátum alkalmazása ajánlott.

Enyhe fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc)

Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat támasztja alá enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adását.

Közepes fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 30-49 ml/perc)

Mivel a 245 mg-os tablettát nem teszi lehetővé az alacsonyabb adagok bevitelét, ezért a 245 mg-os tablettát alkalmazása esetén hosszabb adagolási intervallumokra lehet szükség. Egyszeri dózis alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok modellezése alapján különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, HIV negatív és nem HBV-fertőzött betegeknél 245 mg tenofovir-dizoproxil 48 óránként alkalmazható, beleértve a hemodialízisre szoruló, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket is, azonban ezt klinikai vizsgálatok nem erősítették meg. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) és hemodializált betegek

Mivel a tablettát más hatáserősségű kisserelésekben nem kapható, az adagolást nem lehet megfelelő pontossággal módosítani, ezért az alkalmazása ennél a betegcsoportnál nem ajánlott. Ha nincs más lehetséges kezelési mód, az alábbi elnyújtott dózisintervallumokat lehet használni:

Súlyos fokú vesekárosodás: 245 mg tenofovir-dizoproxil beadható 72-96 óránként (heti kétszeri adagolás).

Hemodializált betegek: A hemodialízis kezelés befejezése után 245 mg tenofovir-dizoproxil adható hétnaponta*.

Ezeket a dózisintervallum módosítási sémákat klinikai vizsgálatok során nem erősítették meg. A szimulációk azt sugallják, hogy az elnyújtott dózisintervallum a tenofovir-dizoproxil 245 mg-os filmtablettát alkalmazásával nem optimális, és fokozott toxicitást, valamint nem megfelelő választ eredményezhet. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Általában heti egy gyógyszeradag, ha a beteg hetente három alkalommal négyórás hemodialízis vagy egyszeri, 12 órás kumulatív hemodialízis kezelésben részesül.

A nem hemodializált betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, adagolási javaslat nem adható.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha a krónikus hepatitis B-fertőzésben (egyidejű HIV-fertőzéssel vagy a nélkül) szenvedő betegeknél a tenofovir-dizoproxil-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Tenofovir disoproxil Mylan tablettát naponta egyszer, per-os, étkezés közben kell bevenni.

Ugyanakkor rendkívüli esetekben a Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtablettát legalább 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében történő szétesését követően is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A tenofovir-dizoproxil terápia megkezdése előtt minden HBV-fertőzött betegnek fel kell ajánlani a HIV-antitest-vizsgálat elvégzését (lásd alább, *Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés*).

Krónikus hepatitis B

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy nem bizonyított, hogy a tenofovir-dizoproxil megakadályozná a HBV szexuális kontaktus vagy vér útján való terjedését. Megfelelő óvintézkedésekre a továbbiakban is szükség van.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Tenofovir disoproxil Mylan más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Tenofovir disoproxil Mylan egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal.
- A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknél a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumszén-dioxid) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, három havi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt beteg szérumszén-dioxid szintje $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismétetni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke 50 ml/perc alá, vagy a szérumszén-dioxid szintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása is megfontolandó. A tenofovir-dizoproxil -kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxicus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxilt ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz-inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxilt klinikailag nem értékelték olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxicus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket. Ezen vese-transzporter fehérjék felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek károsodott veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Felnőtt betegek, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/perc, beleértve a hemodialízis-kezelésben részesülő betegeket

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról károsodott veseműködésű betegek esetében. Ezért a tenofovir-dizoproxil csak akkor alkalmazandó, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. A súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek és hemodialízist igénylő betegek esetén a tenofovir-dizoproxil-kezelés nem javasolt. Amennyiben alternatív kezelés nem áll rendelkezésre a gyógyszer dózisintervallumát módosítani kell, és a veseműködést gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximalis renalis tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A tenofovir-dizoproxil a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését is okozhatja. HIV-fertőzött betegek esetében, egy 144 hetes, kontrolllos klinikai vizsgálatban – amit korábban antiretrovirálisan nem kezelt felnőtt betegeken végeztek – a tenofovir-dizoproxilt sztavudinnal hasonlították össze, ahol mindkét készítményt lamivudinnal és efavirenzzel kombinálták. Mindkét kezelt csoportban a csípő és a gerinc csontsűrűségének kismértékű csökkenését figyelték meg. A gerinc BMD-jének csökkenése, illetve a csont biomarkerek kezdeti értékeihez viszonyított változásai a 144. héten szignifikánsan nagyobbak voltak a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban. A csípő BMD-jének csökkenése ebben a csoportban a 96. hétig szignifikánsan nagyobb volt. A 144 hét során

azonban ebben a vizsgálatban a csonttörés veszélye nem bizonyult nagyobbak, és nem tapasztaltak klinikailag számottevő csontrendellenességeket.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitorot tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknel tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, azoknál az osteoporosisos betegeknel, akiknel magas a törések kockázata, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekeknel és serdülőknél

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renalis tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekeknel és serdülőknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A felnőttekhez hasonlóan, a vesefunkciós értékeket (kreatinin-clearance és a szérum foszfátszintje) a kezelés előtt fel kell mérni, illetve a kezelés ideje alatt monitorozni kell (lásd fent).

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxilal kezelt gyermek vagy serdülő szérumfoszfát-szintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azokat észlelnek, nefrológus szakemberhez kell fordulni a tenofovir-dizoproxilal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Itt is a felnőttekre vonatkozó ajánlások érvényesek (lásd fentebb).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekeknel és serdülőknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil-kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekeknel és serdülőknél, illetve a kezelést meg kell szakítani azoknál a gyermekeknel és serdülőknél, akiknel a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben gyermekeknel vagy serdülőknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

Májtranszplantált betegek esetében biztonságossági és hatásossági adatok nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adatok korlátozottak olyan HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akik dekompenzált májbetegségben szenvednek, és akiknek a Child-Pugh-Turcotte-pontszáma (CPT-pontszám) > 9. Az ilyen betegek esetén magasabb a súlyos, májat vagy vesét érintő mellékhatások kialakulásának a kockázata. Ezért a hepatobiliaris és renalis paramétereket ebben a betegpopulációban szorosan monitorozni kell.

A hepatitis exacerbatiói

Fellobbanások a kezelés során: Aránylag gyakori a krónikus hepatitis B spontán exacerbatiója, amelyet a szérum GPT-szint átmeneti emelkedése jellemez. Az antivirális terápia kezdete után egyes betegeknél a szérum GPT-szint megemelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérum GPT-szint emelkedése általában nem jár együtt a szérum bilirubin-koncentráció növekedésével vagy decompensatio hepatis-szal. Cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbatióját követően nagyobb a decompensatio hepatis veszélye, ezért őket kezelésük során fokozott figyelemmel kell követni.

Fellobbanások a kezelés megszakítása után: A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be olyan betegek esetében is, akik megszakították a hepatitis B-kezelést. A kezelés után fellépő exacerbatiók általában a HBV-DNS-szintjének emelkedésével járnak együtt, és az esetek nagy része úgy tűnik, magától gyógyul. Beszámoltak azonban súlyos, köztük halálos kimenetelű exacerbációkról is. A májfunkciót a hepatitis B-kezelés megszakítását követően rendszeres időközönként, klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal, legalább 6 hónapon keresztül monitorozni kell. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B-kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbatiója decompensatio hepatishez vezethet.

A májat érintő súlyosbodások dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél különösen súlyosak, és néha halálos kimenetelűek is lehetnek.

Egyidejű hepatitis C- vagy D-fertőzés: Egyidejűleg hepatitis C -vagy D-vírussal fertőzött betegek esetében nem állnak rendelkezésre a tenofovir hatásosságára vonatkozó adatok.

Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak megfelelő antiretrovirális kombinációs kezelés részeként alkalmazható együttes HIV/HBV-fertőzés esetén. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy a GPT-szint tenofovir-kezelés alatti emelkedése a HBV-clearance velejárója lehet, lásd feljebb az *A hepatitis exacerbatiói c.* részt.

Együttes alkalmazása bizonyos hepatitis C vírus elleni antivirális szerekkel

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV kezelés sémával alkalmazták egyidejűleg. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir és tenofovir-dizoproxil plusz valamilyen megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor (pl. atazanavir vagy

darunavir) egyidejű alkalmazásához társuló potenciális kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar fokozott kockázatával rendelkező betegek esetében. A tenofovir-dizoproxil- és ledipaszvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelést plusz megerősített hatású HIV proteáz-inhibítort egyidejűleg kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzélnék.

Idősek

A tenofovir-dizoproxilt 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, a tenofovir-dizoproxil alkalmazása idős betegeknél fokozott óvatosságot igényel.

A Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A tenofovir-dizoproxil más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-afafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumszintjének emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”).

1. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS ELLENI SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
Atazanavir/Ritonavir (300 naponta 1-szer/100 naponta 1-szer)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Lopinavir/Ritonavir (400 naponta 2-szer./100 naponta 2-szer.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir (300/100 naponta 2-szer.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazás esetén a tenofovir-dizoproxil és az entekavir között nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta 1-szer) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg naponta 1-szer/100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta 1-szer) + Darunavir/Ritonavir (800 mg naponta 1-szer/100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta 1-szer) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg naponta 1-szer)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg naponta 1-szer)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg naponta 1-szer) + Dolutegravir (50 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)	<p>Szofosbuvir: 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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg naponta 1-szer/100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Darunavir/Ritonavir (800 mg naponta 1-szer/100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)	Szofoszbuvir: AUC: ↓28% C _{max} : ↓38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓24% C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑39% C _{max} : ↑55% C _{min} : ↑52%	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)	Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Raltegravir (400 mg naponta 2-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg naponta 1-szer)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg naponta 1-szer)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg naponta 1-szer)³ + Darunavir (800 mg naponta 1-szer) + Ritonavir (100 mg naponta 1-szer) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg naponta 1-szer)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: 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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg naponta 1-szer) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg naponta 1-szer)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztadiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reproduktív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B-immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxilt alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil alkalmazása esetén a betegek körülbelül negyedénél várható mellékhatások megjelenése, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil hatására leggyakrabban előforduló mellékhatás a hányinger (5,4%) volt.

A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be kezelés alatt álló betegek, illetve olyan betegek esetén, akik megszakították a hepatitis B-kezelést (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 2. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxilt (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudinnal és

efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálatok adataiból a mellékhatásokat elsősorban két kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálat során mérték fel, amelyekben 641, krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt beteg 48 hétig napi 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 215) kapott. A 384 héten át folytatott kezelés során megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljában leírtakkal. Tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a kezdeti, a kezelés első 4 hete után jelentkező, körülbelül -4,9 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -3,9 ml/perc/1,73 m² (az MDRD [*modification of diet in renal disease*] képlet alapján) csökkenést követően a veseműködés kiindulási értékéhez viszonyított, éves csökkenési üteme -1,41 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -0,74 ml/perc/1,73 m² (az MDRD-képlet alapján) volt évente.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében egy olyan kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat (GS-US-174-0108) során értékelték, amelyben a felnőtt betegek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy entekavirt (n = 22) kaptak.

A tenofovir-dizoproxil terápiás karon a betegek 7%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos esemény miatt, a betegek 9%-ánál tapasztalták a szérum kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedését vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérum foszfátszintet a 48 hét alatt. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar között. A 168. hét után a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 16%-ánál (7/45), az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 4%-ánál (2/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 14%-ánál (3/22) észleltek tolerálhatósági kudarcot. A szérum kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es igazolt növekedését, illetve a < 2 mg/dl-es igazolt szérum foszfátszintet a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 9%-ánál (2/22) észlelték.

A 168. héten a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek e populációjában a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir-csoportban. A hepatocellularis carcinoma aránya 18% (8/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 7% (3/45) az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban és 9% (2/22) az entekavir-csoportban.

Magasabb kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegek esetében magasabb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin-rezisztens krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegek: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil okozta új mellékhatást abban a randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), melynek során 280, lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxilt (n = 141) vagy emtricitabint/tenofovir-dizoproxilt (n = 139) 240 héten keresztül.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
Gyakori:	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	hasi fájdalom, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1,2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia
Gyakori:	fáradtság

¹ Ez a mellékhatás a proximális renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxilal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a tenofovir-dizoproxil vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismertén tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbatiója a kezelés alatt

Nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült betegeken végzett vizsgálatokban a kezelés során az GPT-szintnek a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó emelkedése a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 2,6%-ánál fordult elő. Az GPT-szint emelkedések megjelenésig eltelt medián időtartam 8 hét volt. A kezelés folytatására az GPT-szint emelkedések rendeződtek. Az esetek nagy részében az GPT-szint emelkedés a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenésével járt együtt, amely megelőzte, vagy együtt járt az GPT-szint emelkedésével. A kezelés során javasolt a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

HBV-fertőzött betegeknél a HBV-kezelés megszakítása után a hepatitis exacerbatiójának klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati betegek (2 és < 18 éves kor közötti) bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálataiban észleltekkkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil-expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt

betegnél (5,6 %) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük három betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115) alapul, amelyet 106, krónikus hepatitis B-ben szenvedő (12 és < 18 éves) gyermek és serdülőkorú beteg bevonásával végeztek, akik 72 héten keresztül 245 mg tenofovir-dizoproxilt (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak, továbbá egy másik randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2– <12 éves korú) kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült serdülőkorú betegeknek megfigyelt mellékhatások megfeleltek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett klinikai vizsgálati során tapasztaltaknak (lásd *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* a 4.8 pontban és az 5.1 pontot).

HBV-fertőzött 2 – < 18 éves korú gyermekeknél és serdülőknél a BMD csökkenését észlelték. A tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknek észlelt BMD Z-pontérték kisebb volt, mint a placebót kapottaknál (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A tenofovir-dizoproxilt 65 év feletti betegeknek nem vizsgálták. Mivel idős betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idős betegek tenofovir-dizoproxil-kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt a vesekárosodásban szenvedő, Tenofovir dizoproxil Mylan tablettával kezelt felnőtt betegeknek (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ez időig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-maleát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* maleátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszáldó sejtenzimek az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá, egy obligát láncterminátorrá alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejtjeiben 10 óra, míg a nyugvó sejtjeiben 50 óra. A tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztátjával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban 300 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{III_B}-törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC_{50}) a lymphoid sejt vonal sejtjeiben 1-6 $\mu\text{mol/l}$, míg a perifériális vér mononukleáris sejtjeiből priméren izolált B altípusú HIV-1-sejtjeiben 1, $\mu\text{mol/l}$. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtjeiben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtjeiben az EC_{50} értéke 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1-törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofovrral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofovrral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1-vírus-törzsekre gyakorolt anti-HIV-aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejt szám kezdeti értéke átlagban 427 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 \log_{10} kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG₂₄) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 log₁₀ kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegekénél -0,61 log₁₀ kópia/ml-rel változott (p < 0,0001). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejtszám mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxilal kezelt betegekénél a CD4 sejtszám változás átlagban +13 sejt/mm³, míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/mm³ volt (p = 0,0008). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG₄₈ érték: -0,57 log₁₀ kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejtszám kezdetben átlag 279 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított változása hasonló volt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: +169 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: +167 CD4 sejt/mm³). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: -3,07 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: -3,03 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: +263 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: +283 CD4 sejt/mm³). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki másmilyen mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

HBV antivirális aktivitás in vitro: A tenofovir *in vitro*, HBV-vel szembeni antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalon vizsgálták. A tenofovir EC₅₀-értéke a 0,14 és 1,5 μmol/l tartományba esett, a CC₅₀ (50%-os citotoxikus koncentráció) >100 μmol/l értékeket mutatott.

Rezisztencia: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával összefüggésbe hozható HBV-mutációkat (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). Sejteken végzett tesztekben a lamivudin- és

telbivudin-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtV173L-, rtL180M- és rtM204I/V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,7-szeres és 3,4-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az entekavir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- és rtM250V-mutációkat expresszáló HBV- törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,6-szeres és 6,9-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtA181V- és rtN236T-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 2,9-szeres és 10-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az rtA181T-mutációt hordozó vírusok érzékenyek maradtak a tenofovirra, a vad típusúhoz viszonyítva 1,5-szeres EC₅₀ értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyös hatásának kimutatása kompenzált és dekompenzált betegség esetében felnőtt, HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, krónikus hepatitis B betegek, virológiai, biokémiai és szerológiai válaszreakcióin alapul. A kezelt betegek közé olyanok tartoztak, akik korábban nem részesültek kezelésben, akik korábban lamivudin-kezelésben részesültek, akik korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben részesültek, valamint akik a vizsgálat megkezdésekor lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt hordoztak. Kompenzált betegek esetében a szövettani válaszreakció alapján is igazolták az előnyös hatást.

Kompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a kezelés 48. hetében szerzett tapasztalatok (GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok)

Az alábbi, 3. táblázat kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegeknek a tenofovir-dizoproxil és az adefovir-dipivoxil hatását összehasonlító két, randomizált, fázis-III, kettős vak klinikai vizsgálat 48 héten át gyűjtött eredményeit tartalmazza. A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív beteg, míg a GS-US-174-0102 vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) HBeAg-negatív, HBe-antitest-pozitív beteg bevonásával végezték.

A tenofovir-dizoproxil mindkét vizsgálatban szignifikánsan jobb eredményt mutatott az adefovir-dipivoxilhoz képest az elsődleges hatásossági végpontot jelentő teljes választ tekintve (definíció: HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml és legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékben a „*Knodell fibrosis*” érték romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a < 400 kópia/ml HBV-DNS-szintet mutató betegek szignifikánsan magasabb arányával járt még együtt, a 10 mg adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva. Szövettani válaszreakciót tekintve a 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményt adott (definíció: legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékben a fibrózis romlása nélkül) (lásd 3. táblázat, alább).

A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál észlelték az GPT-szint normalizálódását és a HBsAg eltűnését a 48. héten, mint az adefovir-dipivoxil csoportba tartozó betegeknek (lásd alább, 3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknek a 48. héten

Paraméter	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan				
Szövettani válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV-DNS kiindulási értékhez képesti csökkenésének középértéke^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

Paraméter	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozítív)	
	Tenofovir- dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir- dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 90
HBV-DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizálódott GPT ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%)				
HBeAg eltűnése/szerokonverzió	n.é.	n.é.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Az adefovir-dipivoxilhoz viszonyított p-érték < 0,05.

^a Teljes válaszreakció definíciója: HBV-DNS szint < 400 kópia/ml, legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékben a „Knodell fibrosis” érték romlása nélkül.

^b Legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c A HBV-DNS-szint kiindulási értékhez képesti csökkenés középértéke csupán a kiindulási HB DNS-szint és a mérő módszer detektálási szintje közötti különbséget mutatja.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett populáció csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

n.é. = nem értelmezhető.

A tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva a nem kimutatható HBV-DNS-szintű (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas Taqman HBV mérés kimutatási határértéke) betegek jelentősen magasabb arányával társul, (GS-US-174-0102 vizsgálat: 91%, illetve 56% és GS-US-174-0103 vizsgálat: 69%, illetve 9%).

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatok eredményeinek összesítése alapján a tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció összehasonlítható volt a nukleozid-kezelésben előzetesen részesült (n = 51) és nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült (n = 375) betegek, valamint a kezelés kezdetén normális GPT-szintű (n = 21) és a normálistól eltérő GPT-szintű (n = 405) betegek esetén. Ötvenegy, előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegből 49 korábban lamivudin-kezelésben részesült. Az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 73%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 69%-ánál a kezeléssel teljes válaszreakció volt elérhető; az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 90%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV-DNS szuppresszió volt elérhető. A kezelés kezdetekor normális GPT-szintet mutató betegek 100%-ánál, valamint a kezelés kezdetekor a normálistól eltérő GPT-szintet mutató betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV-DNS szuppresszió volt elérhető.

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok 48. hete után szerzett tapasztalatok

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatokban a 48 héten át kettős vak (245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil) kezelésben részesülő betegeknél a kezelés megszakítása nélkül nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelésre váltottak. A GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatokban a betegek 77%-a, illetve 61%-a folytatta a vizsgálatot a 384 héten keresztül. A folyamatos tenofovir-dizoproxil-kezelés a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten egyaránt fenntartotta a virális szuppressziót, valamint a biokémiai és szerológiai válaszreakciókat (lásd 4. és 5. táblázat, alább).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív betegekénél a nyílt kezelés vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125					
Hét	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-DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizálódott GPT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%)												
HBeAg eltűnése/szero- konverzió	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.
HBsAg eltűnése/szero- konverzió	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 A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett populáció csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^h 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k E csoport egyik betege először a 240. heti vizit alkalmával vált HBsAg-negatívvá, és folytatta a vizsgálatot az adatok lezárásáig. Ugyanakkor a vizsgálati alanyánál a HBsAg eltűnését végül a következő viziten igazolták.

^l 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^m 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ A közölt számadatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

n.é. = nem értelmezhető.

5. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-pozitív betegeknél a nyílt kezelés vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV-DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
GPT (%) Normalizálódott GPT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%)												
HBeAg eltűnése/szero- konverzió	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 eltűnése/szero- konverzió	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 A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett populáció csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g A közölt szám adatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-ITT) kapott kumulatív százalékos értékek, felhasználva azon adatokat is, amelyeket akkor kaptak amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^h 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^l A közölt szám adatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^m 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

A kezdeti és a 240. hét párosított összehasonlításából származó májbiopsziás adatok a GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatban maradt 489 betegből 331-nél álltak rendelkezésre a vizsgálat 240. hetében (lásd 6. táblázat, alább). A vizsgálat kezdetén cirrhosisban nem szenvedő betegek 95%-ánál (225/237), és a vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő betegek 99%-ánál (93/94) vagy nem volt változás, vagy a fibrosis („Ishak fibrosis” érték) javulását észlelték. A vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő 94 beteg közül („Ishak fibrosis” érték: 5-6) a betegek 26%-ánál (24) nem tapasztaltak változást az „Ishak fibrosis” értékben, és a betegek 72%-ánál (68) észlelték a cirrhosis regresszióját a 240. hétre, amely az „Ishak fibrosis” érték legalább 2 pontos csökkenésével járt.

6. táblázat: Szöveti válasz (%) kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív vizsgálati alanyokban a 240. héten, a vizsgálat kezdetéhez viszonyítva

	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250 ^c	Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176 ^c	Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90 ^d
Szöveti válasz ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a A szöveti elemzésben figyelembe vett populáció csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknél a 240. hétre rendelkezésre álltak májbiopsziás adatok (ha hiányzott, akkor a beteget kizárták az elemzésből). Az emtricitabin hozzáadása utáni válasz esetén kizárták a betegeket (összesen 17 vizsgálati alany a két vizsgálatban).

^b Legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c 48 héten át kettős vak, majd legfeljebb 192 hét nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd legfeljebb 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

Egyidejűleg HIV-fertőzésben szenvedő, és előzetesen lamivudinnal kezelt betegek esetén szerzett tapasztalat

Randomizált, 48-hetes, kettős vak, kontrollós, 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést alkalmazó klinikai vizsgálatban, amelyet egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, előzetesen lamivudinnal kezelt felnőtt betegek bevonásával végeztek (ACTG 5127 klinikai vizsgálat), a tenofovir-karba randomizált betegek átlagos szérumszintje a vizsgálat kezdetén 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n = 27). Azoknál a betegeknél, akikről rendelkezésre állnak a 48. héten mért adatok (n = 18), a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a szérumszint értékének a kiindulási értékhez viszonyított átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml csökkenésével járt együtt. Továbbá, a betegek 61%-a normál GPT-szintet mutatott a 48. héten.

Tapasztalat perzisztens vírusreplikációt mutató betegek esetén (GS-US-174-0106 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil, illetve a 245 mg tenofovir-dizoproxil és 200 mg emtricitabin-kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban (GS-US-174-0106) értékelték, olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegek bevonásával, akik perzisztens virémiában szenvedtek (HBV-DNS ≥ 1000 kópia/ml), miközben több mint 24 hete 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kaptak. A vizsgálat kezdetén a tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 57%-a, míg az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-a részesült előzetes lamivudin-kezelésben. Összességében a vizsgálat 24. hetében a tenofovir-dizoproxil-kezelés a betegek 66%-ában (35/53) eredményezett < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml) HBV-DNS-szintet, szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p = 0,672). Továbbá, a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 55%-ának (29/53) volt nem kimutatható HBV-DNS-szintje (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV mérés kimutatási határértéke), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p = 0,504). A kezelési csoportok összehasonlítását a 24. hét után nehéz értelmezni, mert a vizsgálatot végzőknek lehetőségük volt a kezelés nyíltan adott emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezeléssel történő intenzifikálására. Kizárólag HBV-fertőzött betegeknél az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal folytatott kettős kezelés előnyeit és kockázatait értékelő hosszú távú vizsgálatok még folyamatban vannak.

Tapasztalat dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a 48. héten (GS-US-174-0108 vizsgálat)

A GS-US-174-0108 vizsgálat egy olyan randomizált, kettős vak, aktív kontrollós vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n = 45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil (n = 45), valamint az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek

esetében. A tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában, a betegek átlagos CPT-pontszáma 7,2, az átlagos HBV-DNS-szintje 5,8 log₁₀ kópia/ml, míg az átlagos kiindulási szérumszint GPT-szintje 61 E/l volt. A betegek 42%-a (19/45) részesült korábban legalább 6 hónapig lamivudin-kezelésben, a betegek 20%-a (9/45) részesült korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9 betegnél (20%) észleltek a vizsgálat megkezdésekor lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt. Az összetett elsődleges biztonságossági végpontok közé tartozott a kezelés mellékhatás miatt történő abbahagyása, a szérumszint kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt növekedése, illetve a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumszint foszfátszint.

A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport esetén a ≤ 9 CPT-pontszámú betegek 74%-a (29/39), illetve az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelési csoport 94%-a (33/35) ért el HBV-DNS < 400 kópia/ml szintet a 48-hetes kezelés után.

Mindent összevetve, az ebből a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy bármilyen határozott következtetést lehessen levonni az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil, illetve a tenofovir-dizoproxil összehasonlítása kapcsán (lásd 7. táblázat, alább).

7. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek dekompenzált betegek esetében a 48. héten

Paraméter	174-0108 klinikai vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
Tolerálhatósági kudarc (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés során jelentkező mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A kiindulási értékhez képest a szérumszint kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedése vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumszint foszfátszint n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV-DNS n (%) < 400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT-szint	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
A kiindulási értékhez képest a CPT-pontszám ≥ 2 pontos csökkenése n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Átlagos eltérés a kiindulási CPT-pontszámhoz képest	-0,8	-0,9	-1,3

174-0108 klinikai vizsgálat			
Paraméter	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
Átlagos eltérés a kiindulási MELD-pontszámhoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^a A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 0,622.

^b A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 1,000.

A GS-US-174-0108 vizsgálat során a 48. hét után szerzett tapasztalatok

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették („noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxil-t szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-t szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV-DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV-DNS \geq 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknek (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra 141, az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV-DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV-DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-karra kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV-DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül 5 vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 vizsgálati alany közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

426 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak, tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV-DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

215 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV-DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil- rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108 vizsgálatban 45 beteg (melyből 9 betegnél lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 168 héten keresztül. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó, genotípusra vonatkozó adatok 6 beteg esetében álltak rendelkezésre 8 olyan beteg közül, akiknek a HBV-DNS-szintjük > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár. A 48. hét után a tenofovir-dizoproxil karon 5 vizsgálati alanyánál végeztek genotípus vizsgálatot. Egy vizsgálati alanyánál sem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

A GS-US-174-0121 vizsgálatban 141, a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-rezisztenciát okozó szubsztitúcióval rendelkező beteg kapott legfeljebb 240 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt. Összesítve 4 olyan beteg volt, akinél viraemiás epizódot (HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml) tapasztaltak a tenofovir-dizoproxil-kezelés utolsó időpontjában. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó szekvenciaadatok a 4 beteg közül 2-nél álltak rendelkezésre. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati (GS-US-174-0115) vizsgálatban 52 beteg (melyből 6 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben vak elrendezésben tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 72 héten keresztül, és ezután 52-ből 51 beteg tért át nyílt tenofovir-dizoproxil-fumarát kezelésre (tenofovir dizoproxil-tenofovir dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV-DNS-szintje a 48. héten (n = 6), a 72. héten (n = 5), a 96. héten (n = 4), a 144. héten (n = 2) és a 192. héten (n = 3) > 400 kópia/ml volt. Ötvennégy beteg (akik közül 2 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben placebo kezelést vak elrendezésben 72 hétig, és 54-ből 52 beteg folytatta tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (PLB-tenofovir dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV-DNS-szintje a 96. héten (n = 17), a 144. héten (n = 7) és a 192. héten (n = 8) > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknek a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96., 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal

(n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxil vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxil, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebocsoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebocsoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxillal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxillal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxillal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxillal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban, 89, tenofovir-dizoproxil kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV fertőzésben szenvedő betegek (HBV-DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum ALT-szint) kaptak 245 mg tenofovir-dizoproxil (n = 52) vagy placebót (n = 54), legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek

tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrést megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó, per os anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrést megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV-DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült (n = 20) és részesült (n = 32) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket (n = 6) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV-DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül 31-et korábban már kezeltek lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV-DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának > 1,5-szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV-DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek 75%-ánál (21/28) volt normális az GPT-szint a 72. héten, míg a placebocsoport hasonló betegeinél ez az érték 34% (11/32) volt.

72 hétnyi titkosított besorolású, randomizált kezelés után minden egyes beteg átválthatott nyílt tenofovir dizoproxil fumarát-kezelésre a 192. hétig. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknél, akik tenofovir dizoproxil fumarátot kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (tenofovir dizoproxil -tenofovir dizoproxil csoport). A tenofovir dizoproxil -tenofovir dizoproxil csoportban lévő betegek 86,5% ánál (45/52) volt a HBV-DNS < 400 kópia/ml a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV-DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt tenofovir dizoproxil kezelésre való áttérés után (PLB tenofovir dizoproxil csoport): a PLB tenofovir dizoproxil csoportban a betegek 74,1% a (40/54) rendelkezett HBV-DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A tenofovir dizoproxil -tenofovir dizoproxil csoportban a 192. héten a normalizálódott ALT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A tenofovir dizoproxil-tenofovir dizoproxil- és a PLB tenofovir dizoproxil-csoportban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe-szerokonverziót a 192. hétig. A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

8. táblázat: Csontsűrűség kiértékelése a kiinduláskor, a 72. héten és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB-tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB-tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB-tenofovir dizoproxil
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil - tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	1,9% (1 beteg)	0%	3,8% (2 beteg)	3,7% (2 beteg)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 beteg)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = nem alkalmazható

^a a BMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint

^b Elsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxillal, maximum 245 mg-os dóziséig (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át.

Az alanyoknak nem kaphattak korábban tenofovir-dizoproxil kezelést, HBV-DNS-értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml) és GPT-értékük a normál felső határérték (ULN) >1,5-szerese volt az első felméréskor. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS-értéke. A tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek 66%-ának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebocsoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek 25%-a (14 a 56-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg-szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV-DNS-értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak az induláskor, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV-DNS-értéket. A HBV-genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebocsoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok kisebb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF-csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú az induláskor. Általában a tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszarányal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után

azoknál a betegeknél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilt követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxilt kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ánál (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBeAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80-100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése az induláskor, a 48. héten és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48 hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a tenofovir-dizoproxil vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovorrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil-adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng·h/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumban koncentrációja egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírban gazdag ételekkel való bevétele növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC-értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} -értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil-dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető ételekkel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/kg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumban a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcseréjének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. Az össz-tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/h/kg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearancet körülbelül 160 ml/h/kg-ra (közelítőleg 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dózisértől. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Kor

Idősek (65 éves kor felett) esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú, serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg bevonásával végezték. A C_{max} és AUC_{tau} átlagértéke (\pm SD) $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, illetve $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt. A 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó serdülőkorú betegek tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

Krónikus hepatitis B: A HBV fertőzött, 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó (12 és < 18 éves életkorú) serdülőkorú betegek dinamikus egyensúlyi tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

Vesekárosodásban szenvedő vagy 12 éves kor alatti gyerekek esetében a 245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV- és nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $\text{CrCl} > 80$ ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 50-79$ ml/perc; közepes fokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 30-49$ ml/perc; súlyos fokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 10-29$ ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű ($\text{CrCl} > 80$ ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ -rel szemben az enyhefokú

vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng·h/ml, közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng·h/ml, súlyos fokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng·h/ml volt. Az egészséges veseműködésű betegekhez viszonyítva a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a dózisintervallum növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a C_{\min} szint csökkenéséhez vezet. Az említett hatás klinikai jelentőségét egyelőre nem ismerik.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) ($CrCl < 10$ ml/perc) és hemodialízisre szoruló betegek esetében 48 óra során a tenofovir koncentráció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között (átlag $C_{\max} = 1032$ ng/ml és átlag $AUC_{0-48h} = 42\,857$ ng·h/ml).

Olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 50 ml/perc, vagy akik már végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és dialízisre szorulnak, javasolt a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil dózisintervallumának módosítása (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált betegeken, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV- és nem HBV-fertőzött, a Child–Pugh–Turcotte- (CPT) besorolás szerint különböző fokú májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{\max} -értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyos fokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng·h/ml-rel szemben a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng·h/ml, súlyos fokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng·h/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejtjeiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutininnal stimulált perifériás vér mononukleáris sejtjeiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknél észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Hidroxipropil-cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Titán-dioxid (E 171)
Triacetin
Indigókármin alumínium lakk (E 132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Csak tartály esetén:

Felbontás után: 90 napon belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült tartály alumínium indukciós tömítőbetéttel ellátott, gyerekbiztos polipropilén (PP) kupakkal és nedvességmegkötővel (szilikagél), elérhető az alábbi kiszerelésekben:

30 db filmtabletta, és 90 db (3 × 30 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

10 vagy 30 filmtabletta OPA/Alumínium/PE/Nedvességmegkötő/PE-Alumínium buborékcsoomagolásban.

30x1 filmtabletta OPA/Alumínium/PE/Nedvességmegkötő/PE-Alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. december 08

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. augusztus 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K) NEVE ÉS CÍME

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.,
2900 Komárom,
Magyarország

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Höhe,
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelfeladásáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ ÉS A TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

<csak a dobozon>

Felbontás dátuma:

< a tartály címkéjén és a dobozon>

Felbontás után 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1129/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[csak a dobozon]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A MULTIPACK CSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA („BLUE BOX”-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Multipack csomagolás: 90 db (3×30 db) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1129/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A MULTIPACK CSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA ÉS A TARTÁLY CIMKÉJE ("BLUE BOX" NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta.

<A multipack csomagolás belső doboza>

A multipack csomagolás részei nem forgalmazhatók egyenként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

<csak a dobozon>

Felbontás dátuma:

< a tartály címkéjén és a dobozon>

Felbontás után 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1129/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta
tenofovir dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 db filmtabletta
30 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta
tenofovir dizoproxil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tenofovir disoproxil Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tenofovir disoproxil Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a ezt a gyógyszert a gyermekének írták fel, akkor kérjük, ne feledje, hogy a jelen betegtájékoztatóban található információk a gyermekének szólnak (ebben az esetben az „Önt” „gyermekéként” kell értenie).

1. Milyen típusú gyógyszer a Tenofovir disoproxil Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tenofovir disoproxil Mylan hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy *antivirális* (vírusellenes) gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés, HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV esetén a *reverz transzkriptáz*, HBV esetén a *DNS polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírusok szaporodásában. A HIV-fertőzés kezelésére a Tenofovir disoproxil Mylant mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablettát a HIV- (humán immundeficiencia vírus) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer. A tablettát az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felnőtteknél**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, akiket korábban már kezeltek** más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.

A Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablettát a krónikus hepatitis B, a HBV- (hepatitis B-vírus) fertőzés egyik fajtájának kezelésére is szolgál. A tablettát az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felnőtteknél**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.**

Nem kell, hogy HIV-fertőzött legyen ahhoz, hogy HBV ellen Tenofovir disoproxil Mylan-kezelésben részesüljön.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Tenofovir disoproxil Mylan szedése alatt is kialakulhatnak fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat. Ön

továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt

Ne szedje a Tenofovir disoproxil Mylant

- **Ha allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, **azonnal értesítse kezelőorvosát és ne szedje a Tenofovir disoproxil Mylant.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A Tenofovir disoproxil Mylan nem csökkenti a HBV nemi kapcsolat vagy vér útján való átadásának veszélyét. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében továbbra is óvintézkedéseket kell tennie.
- **Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Tenofovir disoproxil Mylant nem szabad veseproblémában szenvedő gyermekeknek és serdülőknek adni. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének felmérése céljából. A Tenofovir disoproxil Mylan a kezelés során hatással lehet a veseműködésére. Kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végezteshet veseműködésének ellenőrzése céljából. Amennyiben Ön felnőtt, kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy ritkábban szedje a tablettákat. Ne csökkentse az előírt adagot, kivéve, ha erre a kezelőorvosa utasítja.

A Tenofovir disoproxil Mylant általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Tenofovir disoproxil Mylan* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja az Ön veseműködését.

- **Csontrendszeri problémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje orvosával.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a beteget felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxilal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha tudja, hogy csonttritkulásban szenved. A csonttritkulásban szenvedő betegeknél nagyobb a csonttörés kockázata.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben (beleértve a hepatitisz) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitis B- vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövődményeknek. Ha hepatitis B-fertőzésben szenved, orvosa körültekintően határozza meg az Ön számára legjobb kezelést. Ha kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitis B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére.
- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha Önnek előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Tenofovir disoproxil Mylan szedésének elkezdésekor fertőzőes és gyulladásoos tünetek jelentkezhethetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy testének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint elkezdte szedni a Tenofovir disoproxil Mylant. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhethetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha már elmúlt 65 éves.** A Tenofovir disoproxil Mylant nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek a Tenofovir disoproxil Mylant, akkor állapotát a kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kíséni.

Gyermekek és serdülők

A Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletta az alábbi esetekben **alkalmazható**:

- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb HIV-1-fertőzött gyermekeknél és serdülőknél, akik testtömege legalább 35 kg, és akiket korábban már kezelték más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb HBV-fertőzött gyermekeknél és serdülőknél, akik testtömege legalább 35 kg**

A Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletta **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **nem alkalmazható HIV-1-fertőzött, 12 éven aluli gyermeknél**
- **nem alkalmazható HBV-fertőzött, 12 éven aluli gyermeknél**

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „*Hogyan kell szedni a Tenofovir disoproxil Mylant?*”.

Egyéb gyógyszerek és a Tenofovir disoproxil Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben is szenved, **ne hagyja abba egyetlen,** orvosa által felírt **HIV-ellenes gyógyszer** szedését sem, amikor megkezdzi a Tenofovir disoproxil Mylan szedését.

- **Ne szedje a Tenofovir disoproxil Mylant,** ha már más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne szedjen egyszerre a Tenofovir disoproxil Mylant adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitis B kezelésére szolgáló gyógyszer).

- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),
- amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
- foszkarnet, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
- interleukin-2 (rák kezelésére),
- adefovir-dipivoxil (HBV kezelésére),
- takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Tenofovir disoproxil Mylan és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-disoproxil és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy kezeli-e Önt tenofovir és didanozin kombinációjával.
- **Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitis C-vírus-fertőzés kezelésére.**

A Tenofovir disoproxil Mylan egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Tenofovir disoproxil Mylant étellel vegye be (például valamelyik étkezéskor vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Próbálja meg elkerülni, hogy teherbe essen** a Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés alatt. A terhesség elkerülése érdekében alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.
- **Ha terhessége ideje alatt Tenofovir disoproxil Mylant szedett,** kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha Ön HBV-fertőzésben szenvedő anya, és csecsemője kapott kezelést a hepatitis B születéskor történő átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy szoptathat, előbb azonban beszéljen kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tenofovir disoproxil Mylan szédülést okozhat. Amennyiben a Tenofovir disoproxil Mylan alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Tenofovir disoproxil Mylan laktózt tartalmaz

A Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Tenofovir disoproxil Mylant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Felnőttek:** Napi 1 tablettát étkezés közben (például valamelyik főétkezés vagy kisebb étkezés közben).
- **Legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél:** Napi 1 tablettát étkezés közben (például valamelyik főétkezés vagy kisebb étkezés közben).

Ha kifejezetten nehezen nyel, egy kanál végével szétörheti a tablettát. Utána a port keverje össze körülbelül 100 ml (fél pohár) vízzel, narancslével vagy szőlőlével, és azonnal igya meg.

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Amennyiben Ön felnőtt és veseproblémái vannak,** kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Tenofovir disoproxil Mylant ritkábban szedje.
- Ha Ön HBV-fertőzött, orvosa felajánlhatja Önnek egy HIV-teszt elvégzését, annak ellenőrzésére, hogy nem szenved-e egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben.
- A nyelési nehézséggel küszködő betegek számára alkalmasabbak lehetnek a készítmény más gyógyszerformái. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét erről.

Ha az előírtnál több Tenofovir disoproxil Mylant vett be

Amennyiben véletlenül túl sok Tenofovir disoproxil Mylan tablettát vett be, akkor Önnél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Tenofovir disoproxil Mylant

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Tenofovir disoproxil Mylan adagot sem. Ha egy adag bevitelét elmulasztja, derítse ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva **12 óránál kevesebb idő** telt el, vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.
- **Ha 12 óránál több idő** telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben hányt a Tenofovir disoproxil Mylan bevitelétől számított egy órán belül, vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Tenofovir disoproxil Mylan bevétele után lett rosszul.

Ha idő előtt abbahagyja a Tenofovir disoproxil Mylan szedését

Ne szakítsa meg a Tenofovir disoproxil Mylan szedését orvosa tanácsa nélkül. A Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben hepatitis B-fertőzött, vagy együttes HIV- és hepatitis B-fertőzése van, nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Tenofovir disoproxil Mylan-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélné kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitis fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezte után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitisük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg orvosával mielőtt bármilyen okból abbahagyná a Tenofovir disoproxil Mylan szedését, különösen akkor, ha mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitis B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon orvosához abban az esetben is, ha újból elkezdni szedni a Tenofovir disoproxil Mylan tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen a kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés
 - álmoság
 - hányinger, hányás és hasfájás

Ha úgy gondolja, hogy **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 1 beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum 1 beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- a **vizelet megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike Önnél esetleg fellépett, beszéljen a kezelőorvosával.

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fejfájás, hasfájás, fáradtság, puffadás, fokozott bélgázképződés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 1 beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét
- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágyulást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum 1 beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok duzzanata

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály esetén: A tartály felbontása után a gyógyszert 90 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tenofovir disoproxil Mylan

- A készítmény hatóanyaga a tenofovir-dizoproxil. A Tenofovir disoproxil Mylan filmtablettáknként 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (maleát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd *A Tenofovir disoproxil Mylan laktózt tartalmaz* című 2. pontot), hidroxipropil-cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, indigókármin-alumínium lakk (E132).

Milyen a Tenofovir disoproxil Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A gyógyszer kiszerelése: 30 db filmtablettát tartalmazó, tömítőbetéttel ellátott, gyermekbiztos kupakkal ellátott műanyag tartály, és 3 tartályt tartalmazó multipack csomagolás, amely 90 db (3×30 db) filmtablettát tartalmaz. A tartályok nedvességmegkötő szilikagél tartalmaznak, amely nem ehető.

Egy buborékcsoomagolás 10,30 vagy 30×1 (egység) db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.,
2900 Komárom, ,
Magyarország

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Höhe,
Hessen, 61352,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix 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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix 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

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található