

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofoviri disoproxili phosphas (ekvivalentní tenofovirem disoproxilum 245 mg).

Pomocná látka se známým účinkem:

jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 214,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Podlouhlé, světle modré potahované tablety o rozměrech cca 17,2 x 8,2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### HIV-1 infekce

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých infikovaných HIV-1.

Přínos přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k léčbě HIV 1 infekce u dospělých je založen na výsledcích jedné studie s dosud neléčenými pacienty, včetně pacientů s velkou virovou náloží (> 100 000 kopií/ml) a studiích, kde byl tenofovir-disoproxil přidáván ke stabilní původní terapii (hlavně triterapii) u pacientů již antiretrovirově léčených, u kterých došlo k časnému virologickému selhání (< 10 000 kopií/ml, s většinou pacientů, kteří měli < 5 000 kopií/ml).

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je také indikován k léčbě dospívajících infikovaných HIV-1 s rezistencí k NRTI nebo toxicitami, které zabraňují použití látek první volby ve věku 12 až < 18 let.

Rozhodnutí o použití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k léčbě pacientů s HIV-1 infekcí již léčených antiretrovirovými je nutné založit na testování virové rezistence a/nebo anamnéze léčby jednotlivých pacientů.

#### Hepatitida B

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých pacientů s:

- kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanou aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými hladinami sérové alanin aminotransferázy (ALT) a s histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou (viz bod 5.1).
- prokázanou přítomností viru hepatitidy B rezistentního na lamivudin (viz body 4.8 a 5.1),
- jaterní dekompenzací (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospívajících ve věku 12 až < 18 let:

- s kompenzovaným onemocněním jater a prokázaným aktivním onemocněním imunitního systému, tj. aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými sérovými hladinami ALT a histologickým průkazem aktivního zánětu a/nebo fibrózy (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce a/nebo s léčbou chronické hepatitidy B.

### Dávkování

#### *Dospělí*

Doporučená dávka přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k léčbě HIV nebo k léčbě chronické hepatitidy B je 245 mg (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem.

#### Chronická hepatitida B

Optimální trvání léčby není známo. O přerušení léčby se může uvažovat v následujících případech:

- U HBeAg pozitivních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat po dobu nejméně 6 - 12 měsíců po potvrzení HBe sérokonverze (ztráta HBeAg a HBV DNA s detekcí protilátek proti HBe), nebo do HBs sérokonverze, nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Po přerušení léčby se mají sledovat sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistila jakákoliv pozdější virologická recidiva.
- U HBeAg negativních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat alespoň do HBs sérokonverze, nebo do ztráty účinnosti. V případě prodloužené léčby po dobu více než 2 let se doporučuje pravidelné přehodnocování, aby se potvrdilo, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta ještě vhodné.

#### *Pediatrická populace*

##### HIV-1

U dospívajících ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg je doporučená dávka 245 mg přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem (viz body 4.8 a 5.1).

Pro léčbu infekce HIV-1 u pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let se používají nižší dávky tenofovir-disoproxyly (léčivá látka přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva). Jelikož přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je dostupný pouze jako potahované 245mg tablety, nejsou vhodné pro použití u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let.

Je třeba zkontrolovat dostupnost jiných vhodných lékových forem.

Bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxyly u dětí infikovaných HIV-1 ve věku méně než 2 roky nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Chronická hepatitida B*

U dospívajících ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg je doporučená dávka přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem (viz body 4.8 a 5.1). Optimální trvání léčby není v současnosti známo.

Bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxyly u dětí s chronickou hepatitidou B ve věku 2 až < 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Vynechaná dávka*

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku

Tenofovir disoproxil Zentiva a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva tabletu, má užít další tabletu. Jestliže pacient zvrací po více než 1 hodině po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva, nemusí užít další dávku.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování u pacientů starších 65 let (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

Tenofovir je eliminován renální exkrecí a expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s renální dysfunkcí.

#### Dospělí

O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxyly u dospělých pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) jsou k dispozici jen omezené údaje a údaje o dlouhodobé bezpečnosti nebyly dosud vyhodnoceny u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min). Tenofovir-disoproxyl se proto má používat u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko.

##### *Lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min)*

Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky tenofovir-disoproxyly 245 mg jednou denně u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin.

##### *Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min)*

V případě, že není možné podání nižší dávky, mohou se použít 245 mg potahované tablety s použitím prodlouženého dávkovacího intervalu.

Na základě modelů farmakokinetických dat s jednorázovou dávkou u HIV negativních jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin vyžadujícího hemodialýzu, které však nebylo v klinických studiích potvrzeno, se doporučuje se dávkování 245 mg tenofovir-disoproxyly každých 48 hodin. Proto je nutné u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti:*

Odpovídající úprava dávkování tohoto přípravku nemůže být použita vzhledem k nedostatku tablet s alternativními silami, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je možné použít přípravek v následujících intervalech mezi dávkami:

*Těžká porucha funkce ledvin:* 245 mg tenofovir-disoproxyly se může podávat každých 72 - 96 hodin (dávkování dvakrát týdně).

*Hemodialyzovaní pacienti:* 245 mg tenofovir-disoproxyly se může podávat každých 7 dní po ukončení cyklu hemodialýzy\*.

Tyto úpravy intervalů mezi dávkami nebyly potvrzeny v klinických studiích. Simulace naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou nedostatečnou odpověď. Proto je nutné pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

\* Obecně předpokládá týdenní dávkování tři hemodialýzy týdně, každá v trvání přibližně čtyři hodiny nebo kumulativní hemodialýza po 12 hodinách.

Není možné doporučit dávkování pro nehemodialyzované pacienty s clearance kreatininu < 10 ml/min.

#### Pediatrická populace

Používání tenofovir-disoproxyly u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Poruchy funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Jestliže se přerušší léčba přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva u pacientů s chronickou hepatitidou B současně infikovaných nebo neinfikovaných HIV, je třeba u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Tablety přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva se mají užívat jednou denně, perorálně s jídlem.

U pacientů s problémy s polykáním potahovaných tablet lze za výjimečných okolností tablety přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva rozdrtit a rozpustit v nejméně 100 ml vody, pomerančového džusu nebo hroznové šťávy a ihned vypít.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecně

Před zahájením léčby tenofovir-disoproxylem je třeba všem pacientům infikovaným HBV nabídnout testování HIV protilátek (viz níže *Současná infekce HIV-1 a virem hepatitidy B*).

#### *HIV-1*

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

#### *Chronická hepatitida B*

Pacienti musí být informováni o skutečnosti, že nebylo prokázáno, že by tenofovir-disoproxil zabraňoval riziku přenosu HBV na jiné osoby pohlavním stykem nebo krví. I nadále musí být dodržována příslušná opatření.

#### Současné podávání s jinými léčivými přípravky

- Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-afafenamid.
- Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxylem.
- Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu se nedoporučuje. Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu má za následek 40 - 60% zvýšení systémové expozice didanosinu, které může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné. Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxylem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.

### Terapie trojicí nukleosidů/nukleotidů

Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o vzniku rezistence, obojí v časném stádiu u HIV pacientů, když byl tenofovir-disoproxylyl podáván současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně.

### Účinky na ledviny a kosti u dospělé populace

#### *Účinky na ledviny*

Tenofovir je eliminován především ledvinami. V klinické praxi bylo v souvislosti s používáním tenofovir-disoproxyly hlášeno selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconioho syndromu) (viz bod 4.8).

#### *Sledování funkce ledvin*

Před začátkem léčby tenofovir-disoproxylyem se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech pacientů a rovněž se doporučuje sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a každé tři až šest měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

#### *Postup při renálních abnormalitách*

Jsou-li u dospělých pacientů užívajících tenofovir-disoproxyly sérové fosfáty  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na  $< 50$  ml/min, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U dospělých pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo sérové fosfáty klesly pod  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l), by se mělo také zvážit přerušení léčby tenofovir-disoproxylyem. Přerušení léčby tenofovir-disoproxylyem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

#### *Současné podávání a riziko renální toxicity*

Tenofovir-disoproxylyl by se neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků (např. aminoglykosidů, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomycinu, cidofoviru nebo interleukinu-2). Je-li současné užívání tenofovir-disoproxylylu a nefrotoxických látek nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxylyl byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) nebo kombinací více NSAIDs pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je tenofovir-disoproxylyl podáván s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce.

U pacientů léčených tenofovir-disoproxylyem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencovanými („boosted“) inhibitory proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutné pečlivě sledování funkce ledvin (viz bod 4.5). U pacientů s renálními rizikovými faktory má být souběžně podáván tenofovir-disoproxylyl s potencovaným inhibitorem proteázy pečlivě vyhodnoceno.

Tenofovir-disoproxylyl nebyl klinicky hodnocen u pacientů léčených přípravky, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, včetně transportních proteinů lidských organických aniontových transportérů (*human organic anion transporter, hOAT1*) 1 a 3 nebo MRP 4 (např. cidofovir, známý nefrotoxický léčivý přípravek). Tyto renální transportní proteiny mohou být odpovědné za tubulární sekreci a částečně za renální eliminaci tenofoviru a cidofoviru. V důsledku toho se může změnit farmakokinetika těchto léčivých přípravků, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, včetně transportních proteinů hOAT 1 a 3 nebo MRP 4, jsou-li podávány současně. Pokud to není zcela nezbytné, současné užívání těchto léčivých přípravků, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, se nedoporučuje, ale pokud je to nevyhnutelné, je třeba kontrolovat funkci ledvin každý týden (viz bod 4.5).

#### *Porucha funkce ledvin*

Bezpečnost použití tenofovir-disoproxylylu z hlediska funkce ledvin byla u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 80$  ml/min) studována jenom ve velmi omezené míře.

### *Dospělí pacienti s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně hemodialyzovaných pacientů*

O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxyly u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen omezené údaje. Tenofovir-disoproxyly se proto má používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje její možné riziko. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu, se použití tenofovir-disoproxyly nedoporučuje. Pokud není k dispozici jiná dostupná léčba, musí se upravit interval mezi dávkami a je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

### *Účinky na kosti*

U pacientů infikovaných HIV v kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů, která srovnávala tenofovir-disoproxyly se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, byl pozorován malý pokles kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) v proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Pokles BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami byly významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxyly ve 144 týdnů. Pokles BMD v proximálním femuru byl významně vyšší v této skupině do 96. týdnu. Nicméně zvýšené riziko vzniku zlomenin nebo příznaky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů neprojevovaly.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové), bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxyly v rámci léčebného režimu, obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. U pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, mají být zváženy jiné dostupné dávkovací režimy.

Kostní abnormality (občas přispívající ke zlomeninám) mohou být spojeny s proximální renální tubulopatií (viz bod 4.8).

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

### Účinky na ledviny a kosti u pediatrické populace

V souvislosti s dlouhodobými účinky kostní a renální toxicity existují nejistoty. Kromě toho není možné plně zaručit reverzibilitu renální toxicity. Proto je doporučený multidisciplinární přístup pro adekvátní zvážení rovnováhy přínosu/rizika léčby v každém individuálním případě, rozhodnutí se pro vhodné sledování během léčby (včetně rozhodnutí ukončit léčbu) a zvážení potřeby suplementace.

### *Účinky na ledviny*

V klinické studii GS-US-104-0352 byly hlášeny nežádoucí účinky na ledviny odpovídající proximální renální tubulopatii u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let (viz body 4.8 a 5.1).

### *Sledování funkce ledvin*

Funkce ledvin (clearance kreatininu a sérové fosfáty) by měly být vyhodnoceny před léčbou a sledovány během léčby stejně jako u dospělých (viz výše).

### *Postup při renálních abnormalitách*

Jsou-li u pediatrických pacientů užívajících tenofovir-disoproxyly potvrzeny sérové fosfáty < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Existuje-li podezření na renální abnormality nebo byly-li zjištěny renální abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby tenofovir-disoproxyly. Přerušení léčby tenofovir-disoproxyly se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

### *Současné podávání a riziko renální toxicity*

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz výše).

### *Porucha funkce ledvin*

Používání tenofovir-disoproxyly u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba tenofovir-disoproxylem se nemá zahajovat u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, a má být přerušena u pediatrických pacientů, u kterých se objeví porucha funkce ledvin během léčby tenofovir-disoproxylem.

### *Účinky na kosti*

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s podáváním tenofovir-disoproxyly na dlouhodobý stav kostí a riziko vzniku zlomenin v budoucnosti nejsou v současné době známy (viz bod 5.1).

Pokud byly u pediatrických pacientů zjištěny kostní abnormality nebo existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.

### Onemocnění jater

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů po transplantaci jater jsou velmi omezené.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxyly u pacientů infikovaných HBV s jaterní dekompenzací a skóre podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace > 9 jsou omezené. U těchto pacientů může být riziko vzniku závažných nežádoucích účinků na játra a ledviny vyšší. Proto je u této populace pacientů nutné pozorně sledovat jaterní, žlučové a ledvinové parametry.

### *Exacerbace hepatitidy*

*Vzplanutí během léčby:* Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a vyznačují se přechodným zvýšením sérové hladiny ALT. Po zahájení antivirové terapie může u některých pacientů vzrůst sérová hladina ALT (viz bod 4.8). U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater zpravidla nejsou tyto nárůsty sérové hladiny ALT spojeny se zvýšením koncentrací sérového bilirubinu nebo dekompenzací jater. Pacienti s cirhózou mohou být ohroženi vyšším rizikem dekompenzace jater po exacerbaci hepatitidy, a proto by měli být během léčby pečlivě sledováni.

*Vzplanutí po přerušení léčby:* Akutní exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, kteří přerušili léčbu hepatitidy B. Exacerbace po léčbě jsou obvykle spojovány s rostoucí HBV DNA a zdá se, že většina z nich spontánně zmizí. Nicméně byly hlášeny závažné exacerbace, včetně smrtelných případů. Jaterní funkce je třeba opakovaně klinicky i laboratorně sledovat po dobu nejméně 6 měsíců od přerušení léčby hepatitidy B. V případě potřeby je možné obnovit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po ukončení léčby může vést k dekompenzaci jater.

Vzplanutí jaterních onemocnění jsou mimořádně závažná a někdy i smrtelná u pacientů s jaterní dekompenzací.

*Současná infekce virem hepatitidy C nebo D:* O účinnosti tenofoviru u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy C nebo D nejsou k dispozici žádné údaje.

*Současná infekce HIV-1 a virem hepatitidy B:* Kvůli riziku vzniku rezistence vůči HIV se má u pacientů současně infikovaných HIV/HBV používat tenofovir-disoproxyl pouze jako součást vhodného kombinovaného antiretrovirového režimu. U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy, CART*) projevuje zvýšená četnost abnormální funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby. Nicméně je třeba poznamenat, že zvýšení hladiny ALT může být součástí clearance HBV během terapie tenofovirem, viz výše *Exacerbace hepatitidy*.

### Použití s některými antivirovými k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxyly a ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru má za následek zvýšení



plasmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se používá současně režim léčby HIV obsahující tenofovir-disoproxyl a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxyly v použití s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s tenofovir-disoproxylem v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy (např. atazanavirem nebo darunavirem), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruch ledvin. Pacienti užívající ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir současně s tenofovir-disoproxylem a v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxylem.

#### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

#### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### Starší pacienti

Tenofovir-disoproxyl nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxyly.

### Laktosa

Přípravek Tenofovir disoproxyl Zentiva obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají proto tento léčivý přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě výsledků pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace tenofoviru jsou velmi málo pravděpodobné interakce tenofoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

### Současné používání se nedoporučuje

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxyl nebo tenofovir-alafenamid.

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se nemá podávat současně s adefovir dipivoxylem.

### *Didanosin*

Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 1).

### *Léčivé přípravky eliminované ledvinami*

Tenofovir je primárně eliminován ledvinami. Současné podávání tenofovir-disoproxyly s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci prostřednictvím transportních proteinů hOAT 1, hOAT 3 nebo MRP 4 (např. cidofovir), může proto zvyšovat sérové koncentrace tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Tenofovir-disoproxyl se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2, nejsou však omezeny jen na tyto léčivé přípravky (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že takrolimus může ovlivňovat funkci ledvin, doporučuje se pečlivé sledování při jeho současném podávání s tenofovir-disoproxylem.

### Další interakce

Interakce mezi tenofovir-disoproxylem a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně „b.i.d.“ a jednou denně „q.d.“).

**Tabulka 1: Interakce mezi tenofovir-disoproxylem a dalšími léčivými přípravky**

<b>Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)</b>	<b>Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly</b>
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirotika</b>		
<b>Inhibitory proteáz</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

<b>Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)</b>	<b>Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly</b>
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry lopinaviru/ritonaviru. AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d./245 q.d.)	Darunavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry darunaviru/ritonaviru. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
<b>NRTI</b>		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu má za následek 40 - 60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné. Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxylem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.	Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Adefovir-dipivoxyl	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir-disoproxyl se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxylem (viz bod 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Při současném podávání tenofovir-disoproxyly s entekavirem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Antivirotika k léčbě hepatitidy C		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir-disoproxyl (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s podáváním tenofovir-disoproxyly, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxyly při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxyl (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxyly při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, může tato kombinace být podávána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin, (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxylyl (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxylem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxyl (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072 AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin(viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).



Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirdisoproxylem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovirdisoproxyly při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑39% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑52%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxylem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxyly při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxylem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxyly při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxyly, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxylem, včetně poruch funkce ledvin.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxyly při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxyly
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxyl (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.

<sup>1</sup> Údaje získané ze současného podávání s ledipasvirem/sofosbuvirem. Střídavé podávání (po 12 hodinách) poskytlo podobné výsledky.

<sup>2</sup> Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

<sup>3</sup> Studie provedená s přidáním voxilapreviru 100 mg pro dosažení expozičních očekávaných u pacientů infikovaných HCV.

#### Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Při současném podávání tenofovir-disoproxyly s emtricitabinem, lamivudinem, indinavirem, efavirenzem, nelfinavirem, sachinavirem (potencovaného ritonavirem, „boosted“), methadonem, ribavirinem, rifampicinem, takrolimem nebo hormonální antikoncepcí norgestimátem/ethinylestradiolem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Tenofovir-disoproxyl se musí užívat spolu s jídlem, protože jídlo zvyšuje biologickou dostupnost tenofoviru (viz bod 5.2).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s tenofovir-disoproxylem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání tenofovir-disoproxyly v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

### Kojení

Bylo prokázáno, že se tenofovir vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o účincích tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva během kojení nemá podávat.

Jako obecné pravidlo se doporučuje, aby ženy infikované HIV a HBV nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV a HBV na kojence.



## Fertilita

Klinické údaje ohledně účinku tenofovir-disoproxyly na fertilitu jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky tenofovir-disoproxyly na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti musí být informováni o tom, že při léčbě tenofovir-disoproxylem byly zaznamenány stavy závratí.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

*HIV-1 a hepatitida B:* U pacientů užívajících tenofovir-disoproxyl byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconioho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím ke zlomeninám).

U pacientů užívajících přípravky Tenofovir disoproxil Zentiva se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

*HIV-1:* U přibližně jedné třetiny pacientů lze očekávat po léčení tenofovir-disoproxylem v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami nežádoucí účinky. Tyto účinky jsou obvykle mírné nebo středně těžké gastrointestinální potíže. Přibližně 1% dospělých pacientů léčených tenofovir-disoproxylem přerušilo léčbu z důvodu gastrointestinálních potíží.

Současné podávání přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva a didanosinu se nedoporučuje, protože může mít za následek zvýšené riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné (viz bod 4.4).

*Hepatitida B:* U přibližně jedné čtvrtiny pacientů lze očekávat po léčení tenofovir-disoproxylem nežádoucí účinky, z nichž většina bývá mírná. V klinických studiích prováděných u pacientů infikovaných HBV byla nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem tenofovir-disoproxyly nauzea (5,4 %).

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena jak u léčených pacientů, tak i u pacientů, kteří přerušili léčbu hepatitidy B (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků tenofovir-disoproxyly je založeno na údajích o bezpečnosti z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2.

*Klinické studie zaměřené na HIV-1:* Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na virus HIV-1 je založeno na zkušenostech ze dvou studií s 653 již léčenými pacienty, kteří užívali tenofovir-disoproxyl (n = 443) nebo placebo (n = 210) v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky po 24 týdnů, a také na zkušenostech z dvojitě zaslepené komparativní kontrolované studie, ve které 600 dosud neléčených pacientů dostávalo tenofovir-disoproxyl 245 mg (n = 299) nebo stavudin (n = 301) v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem po 144 týdnů.

*Klinické studie zaměřené na hepatitidu B:* Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na HBV je primárně založeno na zkušenostech ze dvou dvojitě zaslepených komparativních kontrolovaných studií, ve kterých bylo po dobu 48 týdnů léčeno 641 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B a kompenzovaným onemocněním jater tenofovir-disoproxylem 245 mg denně (n = 426) nebo adefovir-dipivoxylem 10 mg denně (n = 215). Nežádoucí účinky pozorované při pokračování léčby po dobu 384 týdnů byly v souladu s bezpečnostním profilem tenofovir-disoproxyly. Po úvodním poklesu přibližně o -4,9 ml/min (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) nebo -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (podle rovnice stanovené na základě vlivu diety u onemocnění ledvin [*modification of diet in renal disease, MDRD*]) po prvních 4 týdnech léčby byl každoroční

pokles funkcí ledvin oproti výchozí hodnotě, uváděný pro pacienty léčené tenofovir-disoproxyly, - 1,41 ml/min za rok (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok (podle rovnice MDRD).

*Pacienti s jaterní dekompenzací:* Bezpečnostní profil tenofovir-disoproxyly u pacientů s jaterní dekompenzací byl hodnocen v dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studii (GS-US-174-0108), ve které užívali dospělí pacienti tenofovir-disoproxylem (n = 45) nebo emtricitabinem s tenofovir-disoproxylem (n = 45) nebo entekavirem (n = 22) po dobu 48 týdnů.

Ve skupině léčené tenofovir-disoproxylem přerušilo 7 % pacientů léčbu z důvodu nežádoucího účinku; u 9 % pacientů se v období do 48. týdne vyskytlo potvrzené zvýšení sérového kreatininu  $\geq 0,5$  mg/dl nebo potvrzená hladina sérového fosfátu  $< 2$  mg/dl; mezi kombinovanými skupinami zahrnujícími tenofovir a skupinou s entekavirem nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly. Po 168 týdnech se vyskytlo u 16 % (7/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxylem, 4 % (2/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxylem a 14 % (3/22) ze skupiny s entekavirem selhání snášlivosti. 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxylem, 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxylem a 9 % (2/22) pacientů ze skupiny s entekavirem mělo potvrzené zvýšení sérového kreatininu  $\geq 0,5$  mg/dl nebo potvrzenou hladinu sérového fosfátu  $< 2$  mg/dl.

V 168. týdnu byla v této populaci pacientů s jaterní dekompenzací míra úmrtí 13 % (6/45) ve skupině s tenofovir-disoproxylem, 11 % (5/45) ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxylem a 14 % (3/22) ve skupině s entekavirem. Míra výskytu hepatocelulárního karcinomu byla 18 % (8/45) ve skupině s tenofovir-disoproxylem, 7 % (3/45) ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxylem a 9 % (2/22) ve skupině s entekavirem.

Jedinci s vysokou výchozí hodnotou skóre CPT měly vyšší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

*Pacienti s chronickou hepatitidou B rezistentní vůči lamivudinu:* V randomizované, dvojité zaslepené studii (GS-US-174-0121), ve které užívalo 280 pacientů rezistentních vůči lamivudinu léčbu tenofovir-disoproxylem (n = 141) nebo emtricitabinem/tenofovir-disoproxylem (n = 139) po dobu 240 týdnů, nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky tenofovir-disoproxyly.

Nežádoucí účinky, u kterých vzniklo podezření (i pouhá možnost), že souvisí s danou léčbou, jsou uvedeny dále v rozdělení podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) nebo vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s tenofovir-disoproxylem na základě zkušeností z klinických studií a po uvedení na trh**

Četnost	Tenofovir-disoproxylyl
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi časté:	hypofosfatemie <sup>1</sup>
Méně časté:	hypokalemie <sup>1</sup>
Vzácné:	laktátová acidóza
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	závratě
Časté:	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšen aminotransferáz

<b>Četnost</b>	<b>Tenofovir-disoproxyl</b>
Vzácné:	jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Velmi časté:	vyrážka
Vzácné:	angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Méně časté:	rabdomyolýza <sup>1</sup> , svalová slabost <sup>1</sup>
Vzácné:	osteomalácie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) <sup>1,2</sup> , myopatie <sup>1</sup>
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Méně časté:	zvýšená hladina kreatininu, proximální renální tubulopatie (včetně Fanconioho syndromu)
Vzácné:	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) <sup>2</sup> , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté:	astenie
Časté:	únava

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxyly.

<sup>2</sup> Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích nebo programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxyly pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxyl v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxyly (n = 7 319).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *HIV-1 a hepatitida B:*

##### Poruchy funkce ledvin

Protože přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8 *Souhrn bezpečnostního profilu*). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxyly. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušení léčby tenofovir-disoproxyly. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxyly (viz bod 4.4).

##### *HIV-1:*

##### Interakce s didanosinem

Současné podávání tenofovir-disoproxyly a didanosinu se nedoporučuje, protože má za následek 40 - 60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné.

##### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

##### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

### Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### Hepatitis B:

#### Exacerbace hepatitidy během léčby

Ve studiích s pacienty dosud neléčenými nukleosidy se vyskytlo během léčby zvýšení hladiny ALT o > 10násobek ULN (horní hranice normy, *Upper Limit of Normal*) a o > 2násobek výchozí hodnoty u 2,6 % pacientů léčených tenofovir-disoproxylem. Průměrná doba do začátku zvyšování hladiny ALT byla 8 týdnů, což se ale normalizovalo během léčby. Ve většině případů to bylo spojeno se snížením virové nálože o  $\geq 2 \log_{10}$  kopií/ml, které předcházelo nebo které provázelo zvýšení hladiny ALT. Během léčby se doporučuje pravidelné sledování funkce jater (viz bod 4.4).

#### Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

U pacientů infikovaných HBV se objevily klinické a laboratorní důkazy exacerbace hepatitidy po přerušení HBV terapie (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

#### HIV-1

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na dvou randomizovaných studiích (studie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) se 184 pediatrickými pacienty infikovanými HIV-1 (ve věku 2 až < 18 let), kteří po dobu 48 týdnů dostávali léčbu tenofovir-disoproxylem (n = 93) nebo placebo/srovnávací účinný přípravek (n = 91) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxylem byly shodné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxylem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U dospívajících infikovaných HIV-1 bylo BMD Z-skóre pozorované u pacientů léčených tenofovir-disoproxylem nižší než u pacientů dostávajících placebo. U dětí infikovaných HIV-1 bylo BMD Z-skóre pozorované u pacientů, kteří byli převedeni na tenofovir-disoproxyly nižší než u pacientů, kteří zůstali na v režimu obsahujícím stavudin nebo zidovudin (viz body 4.4 a 5.1).

Čtyři z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxylem ve studii GS-US-104-0352 (střední expozice 312 týdnů) ukončili studii kvůli nežádoucím účinkům odpovídající s proximální renální tubulopatií. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dva z těchto pacientů měli klinicky významný pokles odhadované GFR, která se zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxylem.

#### Chronická hepatitida B

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na jedné randomizované studii (studie GS-US-174-0115) u 106 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s chronickou hepatitidou B, kteří po dobu 72 týdnů užívali tenofovir-disoproxylem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54). Nežádoucí účinky pozorované u dospívajících pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxylem, byly shodné s účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxylem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U dospívajících infikovaných HBV bylo pozorováno snížení BMD. BMD Z-skóre pozorované u pacientů léčených tenofovir-disoproxylem bylo nižší než u pacientů dostávajících placebo (viz body 4.4 a 5.1).

## Další zvláštní populace pacientů

### *Starší pacienti*

Tenofovir-disoproxyl nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxyl (viz bod 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Protože tenofovir-disoproxyl může být nefrotoxický, u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin léčených přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Používání tenofovir-disoproxyly u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz body 4.8 a 5.3) a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

### Léčba

Tenofovir může být odstraněn hemodialýzou; střední clearance tenofoviru hemodialýzou je 134 ml/min. Není známo, zda může být tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy,  
ATC kód: J05AF07

### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tenofovir-disoproxyl-fosfát je fosfátová sůl prolečiva tenofovir-disoproxyly. Tenofovir-disoproxyl je absorbován a konvertován na léčivou látku tenofovir, která je nukleosidovým monofosfátovým (nukleotidovým) analogem. Tenofovir je následně konvertován na aktivní metabolit, tenofovir-difosfát, obligátní terminátor řetězce, působením konstitutivně exprimovaných buněčných enzymů. Tenofovir-difosfát má nitrobuněčný poločas 10 hodin v aktivovaných a 50 hodin v klidových periferních krevních mononukleárech (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenofovir-difosfát inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1 a polymerázu HBV přímou vazebnou kompeticí s přirozeným deoxyribonukleotidovým substrátem a po začlenění do DNA ukončením DNA řetězce. Tenofovir-difosfát je slabý inhibitor buněčné polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ . Při pokusech *in vitro* neprokázal tenofovir při koncentracích do 300  $\mu\text{mol/l}$  účinek na syntézu mitochondriální DNA nebo na produkci kyseliny mléčné.

### *Údaje vztahující se k HIV*

*HIV antivirová aktivita in vitro*: Koncentrace tenofoviru potřebná pro 50% inhibici ( $\text{EC}_{50}$ ) divokého typu laboratorního kmene HIV-1<sub>IIIIB</sub> je 1 - 6  $\mu\text{mol/l}$  v liniích lymfoidních buněk a 1,1  $\mu\text{mol/l}$  proti izolátům primárního subtypu B HIV-1 v PBMCs. Tenofovir je také aktivní proti HIV-1 subtypům A, C, D, E, F, G a O a proti HIV<sub>BaL</sub> v primárních monocitech/makrofázích. Tenofovir vykazuje aktivitu *in vitro* proti HIV-2, s  $\text{EC}_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  v buňkách MT-4.

*Rezistence: In vitro* a u některých pacientů byly selektovány kmeny HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir a s mutací K65R v reverzní transkriptáze (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Tenofovir-disoproxylyl nemají užívat pacienti již léčení antiretrovirovými s kmeny obsahujícími mutaci K65R (viz bod 4.4). Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na tenofovir.

Klinické studie u pacientů již léčených hodnotily anti-HIV aktivitu tenofovir-disoproxyly 245 mg proti kmenům HIV-1 s rezistencí vůči nukleosidovým inhibitorům. Výsledky ukazují, že pacienti, jejichž HIV vykazoval 3 a více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine-analogue associated mutations, TAMs*), které zahrnovaly buď mutaci reverzní transkriptázy M41L nebo L210W, vykazovali sníženou citlivost na terapii tenofovir-disoproxyly 245 mg.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky tenofovir-disoproxyly na již léčené a dosud neléčené pacienty infikované HIV-1 byly prokázány ve studiích trvajících 48 resp. 144 týdnů.

Ve studii GS-99-907 bylo 550 již léčených dospělých pacientů léčeno placebem nebo tenofovir-disoproxyly 245 mg po 24 týdnů. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 427 buněk/mm<sup>3</sup>, průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 3,4 log<sub>10</sub> kopií/ml (78 % pacientů mělo virovou nálož < 5 000 kopií/ml) a průměrné trvání předchozí HIV léčby bylo 5,4 roku. Výchozí genotypová analýza izolátů HIV od 253 pacientů odhalila, že 94 % pacientů má HIV-1 rezistentní mutace spojené s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, 58 % má mutace spojené s inhibitory proteázy a 48 % má mutace spojené s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy.

Ve 24. týdnu byla průměrná časově normovaná změna z výchozí úrovně log<sub>10</sub> plasmatické HIV-1 RNA (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopií/ml pro příjemce placebo a -0,61 log<sub>10</sub> kopií/ml pro příjemce tenofovir-disoproxyly 245 mg (p < 0,0001). Statisticky významný rozdíl ve prospěch tenofovir-disoproxyly 245 mg byl vidět u průměrné časově normované změny ve 24. týdnu z výchozího (DAVG<sub>24</sub>) počtu CD4 (+13 buněk/mm<sup>3</sup> u tenofovir-disoproxyly 245 mg oproti -11 buněk/mm<sup>3</sup> u placebo, p-hodnota = 0,0008). Antivirová odpověď na tenofovir-disoproxyly byla stálá během 48 týdnů (DAVG<sub>48</sub> byl -0,57 log<sub>10</sub> kopií/ml, poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 nebo 50 kopií/ml byl 41%, resp. 18 %). Během prvních 48 týdnů vyvinulo mutaci K65R 8 pacientů (2 %), léčených tenofovir-disoproxyly 245 mg.

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná fáze studie GS-99-903, trvajících 144 týdnů, vyhodnocovala účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxyly 245 mg oproti stavudinu, kombinovaného s lamivudinem a efavirenzem, u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirovou terapií. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 279 buněk/mm<sup>3</sup>, průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 4,91 log<sub>10</sub> kopií/ml, 19 % pacientů mělo symptomatickou HIV-1 infekci a 18 % mělo AIDS. Pacienti byli rozdělení podle výchozí HIV-1 RNA a počtu CD4. 43 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopií/ml a 39 % mělo počet buněk CD4 < 200 buněk/ml.

U *intent to treat* analýzy (chybějící údaje a změna antiretrovirové terapie (ART) jsou považovány za selhání) byl poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml ve 48. týdnu léčby 80 %, resp. 76 % ve skupině tenofovir-disoproxyly 245 mg ve srovnání s 84 %, resp. 80 % ve skupině stavudinu. V 144. týdnu byl poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml 71 %, resp. 68 % ve skupině tenofovir-disoproxyly 245 mg ve srovnání s 64 %, resp. 63 % ve skupině stavudinu.

Průměrná změna od výchozího stavu u HIV-1 RNA a počtu CD4 ve 48. týdnu léčby byla podobná u obou léčených skupin (-3,09 a -3,09 log<sub>10</sub> kopií/ml; +169 a 167 buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině tenofovir-disoproxyly 245 mg, resp. skupině stavudinu). Ve 144. týdnu léčby zůstala průměrná změna od výchozího stavu podobná u obou léčených skupin (-3,07 a -3,03 log<sub>10</sub> kopií/ml; +263 a +283 buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině tenofovir-disoproxyly 245 mg, resp. skupině stavudinu). Byla pozorována konzistentní odpověď na léčbu tenofovir-disoproxyly 245 mg bez ohledu na výchozí HIV-1 RNA a počet CD4.

Mutace K65R se objevila v trochu vyšším procentu pacientů ve skupině tenofovir-disoproxyly než v aktivní kontrolní skupině (2,7% oproti 0,7%). Ve všech případech rezistence k efavirenzu nebo lamivudinu buď předcházela, nebo nastala současně s rozvojem K65R. Ve skupině tenofovir-disoproxyly 245 mg mělo osm pacientů HIV, který vykazoval K65R, u 7 z nich se objevil v průběhu prvních 48 týdnů léčby a poslední v 96. týdnu. Až do 144. týdne nebyl pozorován žádný další rozvoj K65R. Ve skupině tenofovir-disoproxyly se u jednoho pacienta vyvinula substituce K70E. Podle genotypové ani fenotypové analýzy nebyl žádný projev jiných cest k rezistenci k tenofoviru.

#### *Údaje vztahující se k HBV*

*HBV antivirová aktivita in vitro:* Antivirová aktivita tenofoviru proti HBV byla hodnocena *in vitro* na buněčné linii HepG2 2.2.15. Hodnoty EC<sub>50</sub> pro tenofovir se pohybovaly v rozsahu 0,14 až 1,5 μmol/l s hodnotami CC<sub>50</sub> (50% cytotoxické koncentrace) > 100 μmol/l.

*Rezistence:* Nebyly identifikovány žádné mutace HBV spojené s rezistencí vůči tenofovir-disoproxyly (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Při pokusech na buněčných liniích kmeny HBV obsahující mutace rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistencí vůči lamivudinu a telbivudinu, vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,7 až 3,4násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V a rtM250V spojené s rezistencí na entekavir vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,6 až 6,9násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtA181V a rtN236T spojené s rezistencí vůči adefoviru vykazovaly citlivost vůči tenofoviru v rozsahu 2,9 až 10násobku citlivosti divokého typu viru. Viry obsahující mutaci rtA181T zůstaly citlivé vůči tenofoviru s hodnotami EC<sub>50</sub> rovnými 1,5násobku citlivosti divokého typu viru.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Důkaz přínosu tenofovir-disoproxyly u kompenzovaného a dekompenzovaného onemocnění je založen na virologických, biochemických a sérologických odpovědích u dospělých pacientů s HBeAg pozitivní a HBeAg negativní chronickou hepatitidou B. Léčení pacienti zahrnovali dosud neléčené pacienty, pacienty již léčené lamivudinem, pacienty již léčené adefovir-dipivoxylem a pacienty s výchozí mutací spojenou s rezistencí vůči lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxylem. Přínos byl také prokázán na základě histologických odpovědí u pacientů s kompenzovaným onemocněním.

#### *Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater ve 48. týdnu (studie GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103)*

Výsledky ze 48 týdnů ze dvou randomizovaných dvojitě zaslepených studií 3. fáze, srovnávajících tenofovir-disoproxyly s adefovir-dipivoxylem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater jsou uvedeny v tabulce 3 níže. Studie G-US-174-0103 byla provedena u 266 (randomizovaných a léčených) HBeAg pozitivních pacientů, zatímco studie GS-US-174-0102 byla provedena u 375 (randomizovaných a léčených) HBeAg negativních a HBeAb pozitivních pacientů.

V obou těchto studiích byl tenofovir-disoproxyly významně účinnější než adefovir-dipivoxyl v případě primárního cílového parametru účinnosti kompletní odpovědi (definované jako hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně o 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy). Léčba tenofovir-disoproxyly 245 mg byla také spojena s významně většími podíly pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml při porovnání s léčbou adefovir-dipivoxylem 10 mg. Obě léčby přinesly ve 48. týdnu podobné výsledky týkající se histologické odpovědi (definované jako zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre o nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy) (viz tabulka 3 níže).

Ve 48. týdnu studie GS-US-174-0103 byl ve skupině s tenofovir-disoproxyly významně větší podíl pacientů s normalizovanou ALT a pacientů, kteří dosáhli ztráty HBsAg než ve skupině s adefovir-dipivoxylem (viz tabulka 3 níže).

**Tabulka 3: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve 48. týdnu**

Parametr	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)	
	Tenofovir- disoproxyl 245 mg n = 250	Adefovir- dipivoxyl 10 mg n = 125	Tenofovir- disoproxyl 245 mg n = 176	Adefovir- dipivoxyl 10 mg n = 90
<b>Kompletní odpověď (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologie</b> Histologická odpověď (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Střední snížení HBV DNA oproti výchozí hodnotě<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopií/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Normalizované ALT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Sérologie (%)</b> HbeAg ztráta/sérokonverze	neuplatňuje se	neuplatňuje se	22/21	18/18
HbsAg ztráta/sérokonverze	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-hodnota oproti adefovir-dipivoxylu < 0,05.

<sup>a</sup> Kompletní odpověď definována jako hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>b</sup> Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>c</sup> Střední změna HBV DNA oproti výchozí hodnotě odráží jenom rozdíl mezi výchozí hodnotou HBV DNA a mezí detekce (*limit of detection*, LOD) zkoušky.

<sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

Tenofovir-disoproxyl byl spojován s významně většími podíly pacientů s nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [< 29 IU/ml]; mez kvantifikace zkoušky HBV Roche Cobas Taqman) ve srovnání s adefovir-dipivoxylem (studie GS-US-174-0102; 91% pro tenofovir-disoproxyl, 56% pro adefovir-dipivoxyl a studie GS-US-174-01103; 69% pro tenofovir-disoproxyl, 9% pro adefovir-dipivoxyl).

Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxylem byla srovnatelná u pacientů již léčených nukleosidy (n = 51) a pacientů dosud neléčených nukleosidy (n = 375) a u pacientů s normální ALT (n = 21) a abnormální ALT (n = 405) ve výchozím stavu při kombinaci studií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103. 49 z 51 pacientů již léčených nukleosidy bylo dříve léčeno lamivudinem. 73% pacientů již léčených nukleosidy a 69% pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo kompletní odpovědi na léčbu; 90% pacientů již léčených nukleosidy a 88% pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo suprese HBV DNA < 400 kopií/ml. Všichni pacienti s normální ALT ve výchozím stavu a 88% pacientů s abnormální ALT ve výchozím stavu dosáhli suprese HBV DNA < 400 kopií/ml.

*Zkušenosti s léčbou trvající déle než 48 týdnů ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103*

Ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 po dvojité zaslepené léčbě trvající 48 týdnů (buď tenofovir-disoproxylem 245 mg nebo adefovir-dipivoxylem 10 mg) přešli pacienti bez přerušení léčby na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxylem. Ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 pokračovalo do 384. týdne 77%, resp. 61% pacientů. V 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu virová



suprese, biochemické a sérologické odpovědi při pokračující léčbě tenofovir-disoproxylem (viz tabulky 4 a 5 níže) přetrvávaly.

**Tabulka 4: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg negativních pacientů v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu otevřené léčby**

Parametr <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)											
	Tenofovir-disoproxylyl 245 mg n = 250						Přechod z adefovir-dipivoxyly 10 mg na tenofovir-disoproxylyl 245 mg n = 125					
Týden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%) &lt; 400 kopií/ml (&lt; 69 IU/ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%) Normalizované ALT<sup>d</sup></b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Sérologie (%) HBeAg Ztráta/ sérokoncevze</b>	neuplatňu	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se	neuplatňu je se
<b>HBsAg Ztráta/ sérokoncevze</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1n	0/0	0/0	0/0	0/0k	1/1n	1/1n

<sup>a</sup> Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – Long Term Evaluation) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili týden 384 léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

<sup>b</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.

<sup>c</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylyem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem.

<sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

<sup>e</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.

<sup>f</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylyem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem.

<sup>g</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.

<sup>h</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylyem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem.

<sup>i</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.

<sup>j</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylyem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem.

<sup>k</sup> Jeden pacient v této skupině se stal HBsAg negativní poprvé při návštěvě ve 240. týdnu a pokračoval ve studii v čase jejího uzavření. Nicméně ztráta HBsAg byla u něho potvrzena při následující návštěvě.

<sup>l</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.

<sup>m</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylyem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem.

<sup>n</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxylyem (KM-tenofovir disoproxil).

<sup>o</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylyem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.

<sup>p</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

**Tabulka 5: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg pozitivních pacientů v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu otevřené léčby**

Parametr <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)											
	Tenofovir-disoproxyl 245 mg n = 176						Přechod z adefovir-dipivoxylu 10 mg na tenofovir-disoproxyl 245 mg n = 90					
Týden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Normalizováno ALT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Sérologie (%)</b>  Ztráta HBeAg/ sérokonceze	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Ztráta HBsAg/ sérokonceze	5/4	8/ 6g	11/ 8g	11/ 8l	12/ 8l	15/ 12l	6/ 5	8/ 7g	8/ 7g	10/ 10l	11/ 10l	13/ 11l

<sup>a</sup> Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – *Long Term Evaluation*) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili 384 týdnů léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

<sup>b</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.

<sup>c</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

<sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

<sup>e</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.

<sup>f</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

<sup>g</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy včetně údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxylem (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.

<sup>i</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

<sup>j</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.

<sup>k</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

<sup>l</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxylem (KM-tenofovir disoproxil).

<sup>m</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.

<sup>n</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

<sup>o</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxylem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.

<sup>p</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxylem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxylem.

Pro 331 z 489 pacientů, kteří pokračovali ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103, byly k dispozici párované údaje z biopsie jater ve výchozím stavu a ve 240. týdnu (viz tabulka 6 níže). 95% (225/237) pacientů bez cirhózy ve výchozím stavu a 99% (93/94) pacientů s cirhózou ve výchozím stavu nezaznamenalo změnu nebo se u nich prokázalo zlepšení fibrózy (Ishakovo skóre fibrózy). Z 94 pacientů s cirhózou ve výchozím stavu (Ishakovo skóre fibrózy: 5 - 6) nezaznamenalo 26% (24) žádnou změnu Ishakova skóre fibrózy a 72% (68) zaznamenalo regresi cirhózy do 240. týdne se snížením Ishakova skóre fibrózy nejméně o 2 body.

**Tabulka 6: Histologická odpověď (%) u kompenzovaných HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve 240. týdnu v porovnání s výchozím stavem**

	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)	
	Tenofovir- disoproxyyl 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Přechod z adefovir- dipivoxyly 10 mg na tenofovir- disoproxyyl 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir- disoproxyyl 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	Přechod z adefovir- dipivoxyly 10 mg na tenofovir- disoproxyyl 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histologická odpověď <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populace použitá pro analýzu histologie zahrnovala pouze pacienty, u kterých byly k dispozici údaje z biopsie jater (chybějící údaje = pacienti vyloučeni z analýzy) do 240. týdne. Odpověď po přidání emtricitabinu byla vyloučena (celkem 17 jedinců v obou studiích).

<sup>b</sup> Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>c</sup> 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxyylem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby.

<sup>d</sup> 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxyylem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxyylem.

#### *Zkušenosti u pacientů současně infikovaných HIV, kteří dříve užívali lamivudin*

V randomizované, 48 týdnů, dvojité zaslepené, kontrolované studii tenofovir-disoproxyly 245 mg u dospělých pacientů současně infikovaných HIV-1 a s chronickou hepatitidou B, kteří již byli léčeni lamivudinem (studie ACTG 5127), byly průměrné hladiny sérové HBV DNA ve výchozím stavu u pacientů randomizovaných do skupiny s tenofoviem 9,45 log<sub>10</sub> kopií/ml (n = 27). Léčba tenofovir-disoproxyylem 245 mg byla spojena s průměrnou změnou sérové HBV DNA -5,74 log<sub>10</sub> kopií/ml (n = 18) vůči výchozímu stavu u pacientů, pro něž byly dostupné 48 týdnů údaje. Navíc mělo 61 % pacientů normální ALT ve 48. týdnu.

#### *Zkušenosti u pacientů s trvalou virovou replikací (studie GS-US-174-0106)*

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxyly 245 mg nebo tenofovir-disoproxyly 245 mg s 200 mg emtricitabinu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii (studie GS-US-174-0106) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních dospělých pacientů s trvalou viremíí (HBV DNA ≥ 1 000 kopií/ml), když užívali adefovir-dipivoxyyl 10 mg po déle než 24 týdnů. Ve výchozím stavu bylo 57 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny tenofovir-disoproxyly oproti 60% pacientů randomizovaných do léčebné skupiny emtricitabinu s tenofovir-disoproxyylem dříve léčeno lamivudinem. Celkově vedla léčba tenofovir-disoproxyylem ve 24. týdnu u 66 % (35/53) pacientů k poklesu HBV DNA na < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml) oproti 69 % (36/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofovir-disoproxyylem (p = 0,672). Navíc mělo 55 % (29/53) pacientů léčených tenofovir-disoproxyylem nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [< 29 IU/ml]); mez kvantifikace zkoušky HBV Roche Cobas Taqman) oproti 60 % (31/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofovir-disoproxyylem (p = 0,504). Porovnání mezi léčebnými skupinami s léčbou trvající déle než 24 týdnů je obtížné interpretovat, protože zkoušející měli možnost zintenzívnit léčbu na otevřenou léčbu emtricitabinem a tenofovir-disoproxyylem. Dlouhodobé studie hodnotící přínos/riziko dvojité terapie emtricitabinem a tenofovir-disoproxyylem u pacientů infikovaných jenom HBV právě probíhají.

*Zkušenosti u pacientů s jaterní dekompenzací po 48 týdnech (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxyly (n = 45), emtricitabinu s tenofovir-disoproxyly (n = 45) a entekaviru (n = 22) u pacientů s jaterní dekompenzací. Ve skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxyly měli pacienti ve výchozím stavu průměrnou hodnotu skóre CPT 7,2; průměrný počet HBV DNA 5,8 log<sub>10</sub> kopií/ml a průměrné sérové hladiny ALT 61 U/l. 42 % (19/45) pacientů bylo již dříve léčeno lamivudinem po dobu nejméně 6 měsíců, 20 % (9/45) pacientů bylo již dříve léčeno adefovir-dipivoxyl a 9 ze 45 pacientů (20%) mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxylu. Společné primární cílové parametry bezpečnosti bylo přerušení léčby z důvodu nežádoucího účinku a potvrzené zvýšení sérového kreatininu  $\geq 0,5$  mg/dl nebo potvrzená hladina sérového fosfátu  $< 2$  mg/dl.

U pacientů se skóre CPT  $\leq 9$  dosáhlo 74 % (29/39) pacientů z léčené skupiny s tenofovir-disoproxyly a 94 % (33/35) s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxyly hodnotu HBV DNA  $< 400$  kopií/ml po 48 týdnech léčby.

Obecně však jsou údaje odvozené z této studie velmi omezené, než aby bylo možné vyvodit definitivní závěry ohledně srovnání emtricitabinu podávaného spolu s tenofovir-disoproxyly se samotným tenofovir-disoproxyly, (viz tabulka 7 níže).

**Tabulka 7: Parametry bezpečnosti a účinnosti u pacientů s jaterní dekompenzací ve 48. týdnu**

Parametr	Studie 174-0108		
	Tenofovir-disoproxyly 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/tenofovir-disoproxyly 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg nebo 1 mg) n = 22
<b>Selhání snášenlivosti (trvalé přerušení léčby z důvodu nežádoucího účinku, který se objevil během léčby)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Potvrzené zvýšení sérového kreatininu <math>\geq 0,5</math> mg/dl oproti výchozímu stavu nebo potvrzená hladina sérového fosfátu <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV DNA n (%)</b> $< 400$ kopií/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b> Normální hladina ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math>-bodové snížení ve skóre CPT oproti výchozímu stavu</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Průměrná změna ve skóre CPT oproti výchozímu stavu</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Průměrná změna ve skóre MELD (Model for End-Stage Liver Disease, Model pro terminální stadium onemocnění jater) oproti výchozímu stavu</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-hodnota porovnávací skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 0,622,

<sup>b</sup> p-hodnota porovnávací skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 1,000.

### *Zkušenosti s léčbou trvající déle než 48 týdnů ve studii GS-US-174-0108*

Na základě analýzy, při které nedokončení/změna léčby = selhání, dosáhlo 50 % (21/42) pacientů léčených tenofovir-disoproxylem, 76 % (28/37) pacientů léčených emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxylem a 52 % (11/21) pacientů léčených entekavirem hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml ve 168. týdnu.

### *Zkušenosti u pacientů s HBV rezistentní vůči lamivudinu v 240. týdnu (studie GS-US-174-0121)*

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxyly 245 mg byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních pacientů (n = 280) s kompenzovaným onemocněním jater, viremií (HBV DNA  $\geq$  1 000 IU/ml) a genotypovými důkazy rezistence vůči lamivudinu (rtM204I/V +/- rtL180M). Pouze pět pacientů mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči adefoviru. 141 dospělých pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny s tenofovir-disoproxylem a 139 pacientů do léčebné skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxylem. Výchozí demografické parametry byly podobné mezi oběma léčebnými skupinami: ve výchozím stavu bylo 52,5 % pacientů HBeAg negativních, 47,5 % bylo HBeAg pozitivních, průměrná hladina HBV DNA byla 6,5 log<sub>10</sub> kopií/ml a průměrná hodnota ALT byla 79 U/l.

Po 240 týdnech léčby mělo 117 ze 141 pacientů (83 %) randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxylem hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a 51 ze 79 pacientů (65 %) mělo normalizované hodnoty ALT. Po 240 týdnech léčby emtricitabinem s tenofovir-disoproxylem mělo 115 ze 139 pacientů (83 %) hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a 59 z 83 pacientů (71 %) mělo normalizované hodnoty ALT. Mezi HBeAg pozitivními pacienty randomizovanými do skupiny s tenofovir-disoproxylem došlo u 16 z 65 pacientů (25 %) ke ztrátě HBeAg a u 8 ze 65 pacientů (12 %) došlo k anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. Z HBeAg pozitivních pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxylem došlo u 13 z 68 pacientů (19 %) ke ztrátě HBeAg a u 7 z 68 pacientů (10 %) došlo k anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. U dvou pacientů randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxylem došlo ke ztrátě HBsAg do 240. týdne, avšak ne k anti-HBs sérokonverzi. U pěti pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxylem došlo ke ztrátě HBsAg, přičemž u 2 z těchto 5 pacientů došlo k anti-HBe sérokonverzi.

### *Klinická rezistence*

426 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 176) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojíte zaslepenou léčbou tenofovir-disoproxylem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxylem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV vůči výchozímu stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) a 384. (n = 2) týdnu monoterapie tenofovir-disoproxylem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxyly.

215 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 90) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojíte zaslepenou léčbou adefovir-dipivoxylem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxylem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV oproti výchozímu stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týdnu monoterapie tenofovir-disoproxylem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxyly.

Ve studii GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientů (zahrnujících 9 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí vůči lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxylu ve výchozím stavu) tenofovir-disoproxyly po dobu až 168 týdnů.

Genotypové údaje izolátů HBV na začátku a během léčby byly k dispozici pro 6 z 8 pacientů s hodnotou HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnu. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxyly. Po 48. týdnu byla pro 5 pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxylem provedena genotypová analýza. U žádného pacienta nebyla zjištěna substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxyly.

Ve studii GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientů se substitucí spojenou s rezistencí vůči lamivudinu ve výchozím stavu tenofovir-disoproxyly po dobu až 240 týdnů. Celkem u 4 pacientů, došlo k viremické

epizodě (HBV DNA > 400 kopií/ml) na konci jejich léčby tenofovir-disoproxylem. Z toho byly k dispozici údaje o sekvenci párovaných izolátů HBV na začátku a během léčby pro 2 ze 4 pacientů. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxyly.

V pediatrické studii (GS-US-174-0115) nejprve dostávalo 52 pacientů (zahrnujících 6 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí vůči lamivudinu na začátku studie zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxyly po dobu až 72 týdnů, a poté přešlo 51/52 pacientů na otevřenou léčbu s tenofovir-disoproxyly (skupina tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnu (n = 6) a v 72. týdnu (n = 5), 96. týdnu (n = 4), 144. týdnu (n = 2) a ve 192. týdnu (n = 3). Padesát čtyři pacientů (včetně 2 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí na lamivudin na začátku studie) dostávalo nejprve léčbu zaslepeným placebem po 72 týdnů a 52/54 pacientů poté pokračovalo léčbou s tenofovir-disoproxyly (skupina PLB-TDF). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml v 96. týdnu (n = 17), ve 144. týdnu (n = 7) a ve 192. týdnu (n = 8). U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxyly.

#### Pediatrická populace

*HIV-1:* V rámci studie GS-US-104-0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxyly (n = 45) nebo placebo (n = 42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (*optimised background regimen*, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení studie nebyl na základě plasmatických hladin HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovir-disoproxyly oproti placebu. Přínos se však očekává u dospívající populace na základě extrapolace údajů u dospělých a srovnávacích farmakokinetických údajů (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxyly nebo placebo, bylo průměrné výchozí BMD Z-skóre bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí BMD Z-skóre celého těla -0,866 a -0,584. Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byly -0,215 a -0,165 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro BMD Z-skóre celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly a ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4% úbytek). Z 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovir-disoproxyly pokleslo BMD Z-skóre bederní páteře o -0,341 a BMD Z-skóre celého těla o -0,458.

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresí při léčbě režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno buď na náhradu stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-disoproxyly (n = 48) nebo na pokračování původního režimu (n = 49) po dobu 48 týdnů. Ve 48. týdnu byla u 83 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly a u 92 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. Rozdíl mezi podílem pacientů, kteří si udrželi koncentraci < 400 kopií/ml ve 48. týdnu, byl ovlivněn hlavně vyšším počtem ukončení léčby ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly. Po vyloučení chybějících údajů byla ve 48. týdnu u 91 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly a u 94 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml.

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxyly nebo stavudinem nebo zidovudinem, bylo průměrné výchozí BMD Z-skóre bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí BMD Z-skóre celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byli 0,032 a 0,087 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro BMD Z-skóre celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly i ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině užívající tenofovir-disoproxyly oproti skupině užívající stavudin nebo zidovudin nižší. Významný úbytek (> 4%) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu

pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxilem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. BMD Z-skóre pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxylem po dobu 96 týdnů. Hodnoty BMD Z-skóre nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxylem ve studii GS-US-104-0352 (střední expozice 104 týdnů) ukončili 4 pacienti studii kvůli nežádoucím účinkům odpovídajících proximální renální tubulopatii.

*Chronická hepatitida B:* Ve studii GS-US-174-0115 dostávalo 106 HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve věku 12 až < 18 let s chronickou infekcí HBV [HBV DNA  $\geq$  105 kopií/ml, zvýšenými sérovými hladinami ALT ( $\geq$  2 x ULN) nebo anamnézou zvýšených sérových hladin ALT v období uplynulých 24 měsíců] léčbu tenofovir-disoproxylem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54) po dobu 72 týdnů. Pacienti nesměli být dosud léčeni tenofovir-disoproxylem, ale mohli být již léčeni režimy na základě interferonu (> 6 měsíců před skrínkem) nebo jakoukoli jinou perorální anti-HBV nukleozidovou/nukleotidovou léčbou neobsahující tenofovir-disoproxyl (> 16 týdnů před skrínkem). V 72. týdnu mělo v léčebné skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxylem celkem 88 % (46/52) pacientů a 0 % (0/54) pacientů ve skupině užívající placebo HBV DNA < 400 kopií/ml. 74 % pacientů (26/35) ve skupině léčené tenofovir-disoproxylem mělo v 72. týdnu normalizovanou hladinu ALT v porovnání s 31 % (13/42) ve skupině užívající placebo. Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxylem byla srovnatelná u pacientů dosud neléčených nukleosidy/nukleotidy (n = 20) a u pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy (n = 32), včetně pacientů rezistentních na lamivudin (n = 6). 95 % pacientů dosud neléčených nukleosidy/nukleotidy, 84 % pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy a 83 % pacientů rezistentních na lamivudin dosáhlo v 72. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. 31 z 32 pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy bylo již dříve léčeno lamivudinem. V 72. týdnu mělo 96 % (27/28) imunologicky aktivních pacientů (HBV DNA  $\geq$  105 kopií/ml, sérová hladina ALT > 1,5 x ULN) ve skupině léčené tenofovir-disoproxylem a 0 % (0/32) pacientů ve skupině užívající placebo HBV DNA < 400 kopií/ml. 75 % (21/28) z imunologicky aktivních pacientů ve skupině léčené tenofovir-disoproxylem mělo v 72. týdnu normální hladinu ALT v porovnání s 34 % (11/32) pacientů ve skupině užívající placebo.

Po 72 týdnech zaslepené randomizované léčby mohl každý pacient přejít na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxylem trvající až do 192. týdne. Po 72. týdnu zůstávala virologická suprese u pacientů, kteří dostávali dvojitě zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxyl a následně otevřenou léčbu tenofovir-disoproxylem (skupina tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5 % (45/52) pacientů ve skupině tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali po dobu dvojitě zaslepené léčby placebo, poměr pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl poté, co zahájili otevřenou léčbu tenofovir disoproxilem (skupina PLB-tenofovir disoproxil): 74,1 % (40/54) pacientů ve skupině PLB-tenofovir disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Poměr pacientů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupině tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil byl 75,8 % (25/33) mezi těmi, kteří byli HBeAg pozitivní na začátku studie, a 100,0 % (2 ze 2 pacientů) mezi těmi, kteří byli na začátku studie HBeAg negativní. Podobné zastoupení pacientů ve skupinách tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil a PLB-tenofovir disoproxil (37,5 %, resp. 41,7 %) zaznamenalo do 192. týdnu sérokonverzi k anti-HBs.

Údaje o kostní hustotě (BMD) ze studie GS-US-174-0115 uvádí tabulka 8:

**Tabulka 8: Hodnocení kostní hustoty na začátku studie, v 72. týdnu a ve 192. týdnu**

	začátek studie		72.týden		192.týden	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Průměrné Z-skóre BMD bederní páteře (SD) <sup>a</sup>	- 0,42 (0,762)	- 0,26 (0,806)	- 0,49 (0,852)	- 0,23 (0,893)	- 0,37 (0,946)	- 0,44 (0,920)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie <sup>a</sup>	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	- 0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	- 0,10 (0,543)
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD) <sup>a</sup>	- 0,19 (1,110)	- 0,23 (0,859)	- 0,36 (1,077)	- 0,12 (0,916)	- 0,38 (0,934)	- 0,42 (0,942)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD celého těla (SD) na začátku studie <sup>a</sup>	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	- 0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	- 0,16 (0,521)	- 0,19 (0,504)
Alespoň 6% pokles BMD bederní páteře <sup>b b</sup>	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	1,9% (1 pacient)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Alespoň 6% pokles BMD celého těla <sup>b b</sup>	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	0%	0%	0%	1,9% (1 pacient)
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	NEUPLATŇUJ E SE	NEUPLATŇUJ E SE	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

<sup>a</sup> Z-skóre BMD neupravená podle výšky a tělesné hmotnosti

<sup>b</sup> Primární cílové parametry bezpečnosti do 72. týdne

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tenofovir disoproxyly u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s HIV a chronickou hepatitidou B (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tenofovir-disoproxyl je vodou rozpustný ester prolečiva, který se *in vivo* rychle konvertuje na tenofovir a formaldehyd.

Tenofovir se nitrobuněčně konvertuje na tenofovir-monofosfát a na aktivní látku tenofovir-difosfát.

### Absorpce

Po perorálním podání tenofovir-disoproxyly pacientům infikovaným HIV se tenofovir-disoproxyl rychle absorbuje a konvertuje na tenofovir. Po podání vícenásobných dávek tenofovir-disoproxyly s jídlem pacientům infikovaným HIV byly průměrné (koeficient odchylky v %) výsledné hodnoty  $C_{max}$ , AUC a  $C_{min}$  tenofoviru 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng h/ml, resp. 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maximální koncentrace tenofoviru jsou pozorovány v séru během jedné hodiny po podání nalačno a během dvou hodin, je-li užito spolu s jídlem. Perorální biologická dostupnost tenofoviru z tenofovir-disoproxyly u pacientů nalačno byla přibližně 25%. Podávání tenofovir-disoproxyly spolu s velmi tučným jídlem zvýšilo perorální biologickou dostupnost, kdy AUC tenofoviru vzrostlo o přibližně



40 % a  $C_{max}$  přibližně 14 %. Po první dávce tenofovir-disoproxyly pacientům po jídle se střední  $C_{max}$  v séru pohybovala v rozmezí od 213 do 375 ng/ml. Nicméně podávání tenofovir-disoproxyly spolu s lehkým jídlem nemělo významný účinek na farmakokinetiku tenofoviru.

### Distribuce

Ustálený objem distribuce tenofoviru po intravenózním podání se odhaduje na přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání tenofovir-disoproxyly je tenofovir distribuován do většiny tkání; nejvyšší koncentrace se vyskytují v ledvinách, játrech a obsahu střev (preklinické studie). Vazba proteinu tenofoviru na plazmatické bílkoviny nebo séra bylo *in vitro* menší než 0,7, resp. 7,2 % v celém rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml.

### Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že ani tenofovir-disoproxyl, ani tenofovir nejsou substráty pro enzymy CYP450. Navíc při znatelně vyšších koncentracích (přibližně 300násobných) než byly ty, které byly pozorovány *in vivo*, tenofovir *in vitro* neinhiboval metabolismus léku zprostředkovaný jakýmkoliv hlavními lidskými CYP450 izoformami, účastnicími se biotransformace léku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 nebo CYP1A1/2). Tenofovir-disoproxil v koncentraci 100 µmol/l neměl žádný účinek na žádné izoformy CYP450, s výjimkou CYP1A1/2, kde byla pozorovaná malá (6%), ale statisticky významná redukce metabolismu substrátu CYP1A1/2. Podle těchto údajů není pravděpodobné, že by se objevily klinicky významné interakce tenofovir-disoproxyly a léčivých přípravků metabolizovaných CYP450.

### Eliminace

Tenofovir je primárně eliminován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem. Po intravenózním podání se močí eliminuje přibližně 70 – 80 % dávky v nezměněném stavu. Celková clearance byla odhadnuta přibližně na 230 ml/h/kg (přibližně 300 ml/min). Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 160 ml/h/kg (přibližně 210 ml/min), což je více než míra glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je terminální poločas tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Studie odhalily dráhu aktivní tubulární sekrece tenofoviru, kdy přítok do buňky proximálního tubulu zajišťují lidské organické aniontové transportéry (hOAT) 1 a 3 a odtok do moči zajišťuje multirezistentní protein 4 (*Multidrug Resistant Protein 4*, MRP 4).

### Linearita/nelinearita

V rozmezí dávky od 75 do 600 mg byla farmakokinetika tenofoviru nezávislá na dávce tenofovir-disoproxyly a nebyla ovlivněna ani opakovaným podáním při jakékoliv velikosti dávky.

### Věk

Farmakokinetické studie nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let).

### Pohlaví

Omezené údaje o farmakokinetice tenofoviru u žen neindikují žádný větší vliv pohlaví.

### Etnikum

Farmakokinetika nebyla specificky studována u různých etnických skupin.

### Pediatrická populace

*HIV-1*: Farmakokinetika tenofoviru v ustáleném stavu byla vyhodnocena u 8 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg. Průměrné hodnoty ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  a  $AUC_{tau}$  jsou  $0,38 \pm 0,13$  µg/ml a  $3,39 \pm 1,22$  µg·h/ml. Expozice tenofoviru u dospívajících pacientů užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxyly 245 mg byla podobná expozicím u dospělých užívajících dávku tenofovir-disoproxyly 245 mg jednou denně.

*Chronická hepatitida B:* Expozice tenofoviru v ustáleném stavu u dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HBV užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxyly 245 mg byla podobná expozicím u dospělých užívajících dávky tenofovir-disoproxyly 245 mg jednou denně.

Farmakokinetické studie s tabletami tenofovir-disoproxyly 245 mg nebyly prováděny u dětí mladších 12 let nebo u dětí s poruchami funkce ledvin.

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry tenofoviru byly stanoveny po podání jednorázové dávky tenofovir-disoproxyly 245 mg 40 dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin definovaných podle výchozí clearance kreatininu (CrCl) (normální funkce ledvin je při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha funkce je při CrCl = 50 - 79 ml/min; středně těžká při CrCl = 30 - 49 ml/min a těžká při CrCl = 10 - 29 ml/min). V porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin je průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice tenofoviru zvýšená z 2 185 (12 %) ng·h/ml u jedinců s CrCl > 80 ml/min na 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml, resp. 15 985 (45 %) ng·h/ml u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Doporučená dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvětšeným intervalem mezi dávkami, by měla vést k vyšší vrcholové koncentraci plazmy a nižší hodnoty  $C_{min}$  u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Klinické důsledky tohoto jevu nejsou známy.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min), kteří potřebují hemodialýzu, podstatně stoupla koncentrace tenofoviru mezi dialýzou, kdy po 48 hodinách dosáhla střední hodnoty  $C_{max}$  1 032 ng/ml a střední hodnoty  $AUC_{0-48h}$  42 857 ng h/ml.

Doporučuje se, aby se interval mezi dávkami tenofovir-disoproxyly 245 mg modifikoval u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min nebo u pacientů, kteří již mají ESRD a potřebují dialýzu (viz bod 4.2).

Farmakokinetika tenofoviru nebyla studována u pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min bez hemodialýzy a u pacientů s ESRD s peritoneální nebo s jinými formami dialýzy.

Farmakokinetika tenofoviru u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce jater

Dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxyly. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatně změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné (koeficient odchylky v %) hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml, resp. 2 050 (50,8 %) ng·h/ml v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) ng·h/ml u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) ng·h/ml u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

#### Nitrobuněčná farmakokinetika

Bylo zjištěno, že poločas tenofovir-difosfátu v lidských neproliferujících periferních krevních mononukleárech (PBMC) je přibližně 50 hodin, zatímco poločas v buňkách PBMC stimulovaných fytohemaglutininem je přibližně 10 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické farmakologické studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití zahrnují renální a kostní toxicitu a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snižená

kostní hustota (BMD) (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při  $\geq 5$ násobných expozicích u pediatrických nebo dospělých jedinců. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání ( $\geq 40$ násobná expozice u pacientů). Poznatky ze studií s potkany a opicemi naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD.

Studie genotoxicity ukázaly pozitivní výsledky v *in vitro* testu u myšičího lymfomu, neprůkazné výsledky v jednom z kmenů použitých v Amesově testu a slabě pozitivní výsledky v testu neplánované syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárními potkaními hepatocyty. Výsledky však byly negativní v *in vivo* mikronukleárním testu v kostní dřeni myši.

Studie kancerogenity po perorálním podání u potkanů a myši ukázaly jen nízký výskyt duodenálních tumorů v případě velmi vysoké dávky u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro člověka.

Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studiích perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxyl snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

Léčivá látka tenofovir-disoproxyl-fosfát a hlavní produkty její přeměny přetrvávají dlouhodobě v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Povidon  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktosy  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý  
Triacetin  
Hlinitý lak indigokarmínu

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Doba použitelnosti po prvním otevření je 60 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) uzavřená hliníkovou fólií a polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem.

Lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet a silikagelový vysoušeč (v nádobce).

K dispozici jsou následující velikosti balení:

Krabička obsahuje 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a krabička obsahuje 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Lahvičku otevřete stačením dětského bezpečnostního uzávěru směrem dolů a otočením proti směru hodinových ručiček.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k.s.,  
U kabelovny 130,  
102 37 Praha 10,  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1127/001  
EU/1/16/1127/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15.9.2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumunsko

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
  - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- ### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva dospělým a/nebo pediatrickým pacientům, dostali edukační balíček pro lékaře, který bude obsahovat Souhrn údajů o přípravku a vhodnou edukační brožuru, jak je uvedeno podrobně níže:

- edukační brožuru ohledně funkce ledvin při infekci HIV, včetně posuvného prahového clearanc kreatininu

- edukační brožuru ohledně funkce ledvin při infekci HBV, včetně posuvného pravítka na clearance kreatininu
- edukační brožuru o infekci HIV u pediatrických pacientů
- edukační brožuru o infekci HBV u pediatrických pacientů

Edukační brožury ohledně funkce ledvin při infekcích HIV a HBV by měly obsahovat následující klíčová sdělení:

- že existuje zvýšené riziko onemocnění ledvin u pacientů infikovaných HIV a HBV související s přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil, jako je přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva.
- že přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se má používat u pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínosy léčby převažuje její možné riziko důležitost úpravy denní dávky přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety, u dospělých pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min.
- úprava denních dávek u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a u dialyzovaných pacientů, kdy adekvátní úprava dávkování nemůže být použita kvůli nedostatku alternativních sil přípravku, se podávání u těchto skupin pacientů nedoporučuje. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je možné použít přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety v prodloužených intervalech mezi dávkami.
- že u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje úprava denní dávky pomocí jiné vhodné formy přípravku Tenofovir disoproxil 33 mg/g granule (zkontrolujte dostupnost). U pacientů, kteří nemohou užívat přípravek ve formě granulí a u kterých není k dispozici alternativní léčba, lze použít přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety v prodloužených intervalech mezi dávkami.
- že by se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva používá s nefrotoxickými léčivými přípravky, má se pozorně sledovat funkce ledvin podle doporučeného plánu.
- že by u pacientů měla být před zahájením léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva vyšetřena funkce ledvin.
- důležitost pravidelného sledování funkce ledvin během léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva.
- doporučený plán pro sledování funkce ledvin s ohledem na přítomnost nebo chybění dalších rizikových faktorů poruchy funkce ledvin.
- že jsou-li sérové fosfáty < 1,5 mg/dl nebo je-li clearance kreatininu během léčby snížena na < 50 ml/min, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin. Pokud je potvrzena clearance kreatininu <50 ml/min nebo pokud se sníží sérové fosfáty na < 1,0 mg/dl mělo by se zvážit přerušování léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva. Přerušování léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.
- návod na použití posuvného pravítka clearance kreatininu.

Edukační brožury o infekcích HIV a HBV u pediatrických pacientů by měly obsahovat následující klíčová sdělení:

- že při léčbě pediatrických pacientů je doporučený multidisciplinární přístup.
- že existuje zvýšené riziko onemocnění ledvin u pacientů infikovaných HIV a HBV související s přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil jako je přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva.
- že se použití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva se nedoporučuje u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin.
- že by se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva používá s nefrotoxickými léčivými přípravky, má se pozorně sledovat funkce ledvin podle doporučeného plánu.
- že by u pacientů měla být před zahájením léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva vyšetřena funkce ledvin.

- důležitost pravidelného sledování funkce ledvin během léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva.
  - doporučený plán sledování funkce ledvin s ohledem na přítomnost nebo chybění dalších rizikových faktorů pro poruchou funkce ledvin.
  - že jsou-li u pediatrických pacientů užívajících tenofovir-disoproxil potvrzeny sérové fosfáty < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin. Byly-li zjištěny nebo existuje-li podezření na renální abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva. Přerušení léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.
  - přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s podáváním přípravku Tenofovir disoproxil na dlouhodobý stav kostí a riziko vzniku zlomenin nejsou v současné době u pediatrických pacientů známy.
- že byly-li zjištěny nebo existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Označení na lahvičce a krabičce

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxi Zentiva 245 mg potahované tablety  
Tenofovirum disoproxilum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofovirum disoproxilum 245 mg (jako tenofoviri disoproxili phosphas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohdrát laktosy.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet  
90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Spotřebujte do 60 dnů po prvním otevření. Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Datum otevření: [pouze na vnějším obalu]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k.s.,  
U kabelovny 130,  
102 37 Praha 10,  
Česká republika

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1127/001 30 potahovaných tablet  
EU/1/16/1127/002 90 (3 x 30) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tenofovir disoproxil zentiva [pouze na vnějším obalu]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [pouze na vnějším obalu]

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: [pouze na vnějším obalu]  
SN: [pouze na vnějším obalu]  
NN: [pouze na vnějším obalu]

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety tenofovirum disoproxilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívat
3. Jak se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtete „Vaše dítě“ místo „Vy“).

#### 1. Co je přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva a k čemu se používá

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje léčivou látku tenofovir-disoproxyl. Tato léčivá látka patří do skupiny antiretrovirových nebo antivirových léčiv, která se používají k léčbě infekce HIV nebo HBV, či obou infekcí. Tenofovir je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy, obecně znám jako NRTI (nukleosidový/nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy a účinkuje zásahem do normální činnosti enzymů, (u HIV *reverzní transkriptázy*, u hepatitidy B *polymerázy DNA*), které jsou nezbytné k tomu, aby se viry mohly rozmnožovat. K léčbě HIV má být přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva vždy užíván s jinými léčivými přípravky.

**Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je určen k léčbě infekce HIV (virus lidské imunodeficiency).** Tablety jsou vhodné pro:

- **dospělé;**
- **dospívající ve věku od 12 let do méně než 18 let, kteří již byli léčeni jinými léky proti HIV, které již nejsou plně účinné v důsledku vývoje rezistence nebo které způsobily nežádoucí účinky.**

**Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva se také používá k léčbě chronické hepatitidy B, infekce HBV (virus hepatitidy B).** Tablety jsou vhodné pro:

- **dospělé;**
- **dospívající ve věku od 12 let a do méně než 18 let.**

Můžete být léčeni na HBV přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva aniž byste měli HIV.

**Tento přípravek neléčí infekci HIV.** I při užívání přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV. Můžete rovněž přenášet HIV nebo HBV na další jedince, proto je důležité dodržovat opatření, aby se předešlo infekci dalších osob.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívat

### Neužívejte přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Jestliže jste alergický(á)** na tenofovir, tenofovir-disoproxyl-fosfát nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Je-li tomu tak ve Vašem případě, **ihned informujte svého lékaře a přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva neužívejte.**

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva se porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- **Dávejte pozor, abyste neinfikovali další osoby.** I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Porad'te se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby. Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva nesnižuje riziko přenosu HBV pohlavním stykem nebo krevní kontaminací na jiné osoby. Musíte nadále dodržovat bezpečnostní opatření, která tomu zabrání.
- **Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, zda jste měl(a) onemocnění ledvin nebo zda Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami.** Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva nesmí být podáván dospívajícím, kteří mají problémy s ledvinami. Před zahájením léčby může lékař nechat udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkce ledvin. Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva může při léčbě ovlivňovat ledviny. Lékař Vám může v průběhu léčby rovněž nechat udělat krevní testy na sledování funkce Vašich ledvin. Jste-li dospělý(á), Váš lékař Vám může doporučit, abyste tablety užíval(a) méně často. Nesnižujte předepsanou dávku, pokud Vám to nenařídil Váš lékař.

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva obvykle není užíván s jinými léčivými, která mohou poškodit ledviny (viz Další léčivé přípravky a přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva). Bude-li to nevyhnutné, bude lékař sledovat funkci ledvin jednou týdně.

- **Kostní poruchy.** U některých dospělých pacientů s HIV se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáň způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom svého lékaře.

Kostní poruchy (vedoucí někdy ke zlomeninám) se mohou objevit také z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

- **Informujte svého lékaře, prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte hepatitidou B, lékař pečlivě zváží nejlepší léčbu pro Vás. Prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění nebo chronickou infekci hepatitidy B, může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci jater.
- **Sledujte příznaky infekcí.** Trpíte-li HIV infekcí v pokročilém stádiu (AIDS) a máte-li další infekci, mohou se při zahájení léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva objevit příznaky infekce a zánětu nebo může dojít ke zhoršení příznaků infekce již existující. Tyto příznaky naznačují, že zlepšující se imunitní systém zdolává infekci. Dávejte pozor, zda se u vašeho dítěte neobjeví známky zánětu nebo infekce brzy poté, co začnete přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívat. Všimnete-li si známky zánětu nebo infekce, **informujte ihned svého lékaře.**

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, informujte ihned svého lékaře a požádejte ho o nezbytnou léčbu.

- **Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jste-li starší 65 let.** Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva nebyl studován u pacientů starších než 65 let. Jste-li starší a byl Vám předepsán přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva, lékař Vás bude pečlivě sledovat.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva je vhodný pro:

- **Dospívající infikované HIV-1 ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 35 kg, a kteří již byli léčeni jinými léky proti HIV, které již nejsou plně účinné v důsledku vývoje rezistence, nebo které způsobily nežádoucí účinky.**
- **Dospívající infikovaných HBV ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 35 kg.**

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva **není** vhodný pro následující skupiny pacientů:

- **Nevhodné pro děti infikované HIV-1 mladší 12 let;**
- **Nevhodné pro děti infikované HBV mladší 12 let.**

Dávkování viz bod 3 *Jak se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívá.*

### **Další léčivé přípravky a přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- **Nepřestávejte užívat žádné léčivé přípravky** proti HIV, které Vám předepsal, lékař, když začnete užívat přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva, jestliže máte HBV i HIV.
- **Tenofovir disoproxil Zentiva neužívejte**, jestliže již užíváte jiné přípravky obsahující tenofovir-disoproxil nebo tenofovir alafenamid. Neužívejte přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva současně s přípravky, které obsahují adefovir-dipivoxyl (přípravek, používaný k léčbě chronické hepatitidy B).
- **Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o tom, že užíváte jiná léčiva, která mohou poškodit ledviny.**

Ty zahrnují:

- aminoglykosidy, pentamidin nebo vankomycin (užívané k léčbě bakteriální infekce);
- amfotericin B (užívaný k léčbě plísňové infekce);
- foskarnet, ganciklovir nebo cidofovir (užívané k léčbě virové infekce);
- interleukin-2 (užívaný k léčbě nádorů);
- adefovir-dipivoxyl (užívaný k léčbě HBV);
- takrolimus (užívaný k utlumení činnosti imunitního systému);
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs, užívané k léčbě bolesti kostí nebo svalů).
- **Jiná léčiva obsahující didanosin (užívaný k léčbě HIV infekce):** Užívání přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva s jinými antivirovými léčivy, která obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a snížit počet buněk CD4. Ve vzácných případech byly při současném užívání léčiv obsahujících tenofovir-disoproxil a didanosin hlášeny zánět slinivky břišní a laktátová acidóza (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které někdy vedou k úmrtí. Váš lékař pečlivě zváží, jestli Vás bude léčit kombinací tenofoviru a didanosinu.



- **Rovněž je důležité informovat svého lékaře**, jestliže užíváte ledipasvir/sofosbuvir nebo sofosbuvir/velpatasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir k léčbě infekce hepatitidy C.

### **Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva s jídlem a pitím**

Užívejte přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva s jídlem (například s hlavním jídlem nebo se svačinou).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Nesmíte přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva v těhotenství užívat**, dokud o tom nerozhodne lékař. Ačkoli existují omezené klinické údaje o užívání přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva těhotnými ženami, není obvykle používán, pokud to není naprosto nezbytné.
- **Snažte se zabránit těhotenství** během léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva. Musíte používat účinnou antikoncepci, aby nedošlo k otěhotnění.
- **Pokud otěhotníte** nebo těhotenství plánujete, poraďte se se svým lékařem o možných přínosech a rizicích antiretrovirové terapie pro Vás a pro Vaše dítě.
- **Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.
- **V průběhu léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva nekojte**, protože léčivá látka obsažená v tomto léčivém přípravku je přenášena do mateřského mléka.
- Jste-li žena infikovaná HIV nebo HBV, nekojte, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojenče.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva může být příčinou závratí.

Pocítíte-li při užívání přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva závratě, **neříd'te dopravní prostředek, nejezděte na kole a neobsluhujte přístroje nebo stroje.**

### **Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje laktosu**

Nesnášíte-li laktosu nebo nesnášíte-li jakékoli jiné cukry, **informujte svého lékaře před tím, než začnete užívat přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva.**

## **3. Jak se přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Doporučená dávka přípravku je:**

- **Dospělí: 1 tableta denně s jídlem** (například s hlavním jídlem nebo svačinou).
- **Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 35 kg:** 1 tableta denně s jídlem (například s hlavním jídlem nebo svačinou).

Pokud máte zvláště obtíže při polykání, můžete tabletu pomocí lžičky rozdrtit. Poté prášek rozmíchejte v přibližně 100 ml (polovině skleničky) vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned vypijte.

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.
- **Pokud jste dospělý(á) a máte problémy s ledvinami,** může Vám lékař doporučit abyste užíval(a) přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva méně často.
- Jestliže trpíte HBV, lékař Vám může nabídnout test na HIV, aby se zjistilo, zda-li nemáte HBV i HIV.

Informace týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva, než jste měl(a)**

Pokud náhodně požijete příliš mnoho tablet přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva, může být u Vás větší riziko výskytu možných nežádoucích účinků spojených s tímto léčivým přípravkem (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Mějte u sebe lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva**

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva nevynechal(a). Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva, zjistěte, jaká doba uplynula od doby, kdy jste ji měl(a) užít.

- **Pokud uplynulo méně než 12 hodin** od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, vezměte si ji, jakmile to bude možné a pak užijte následující dávku v běžném čase.
- **Pokud uplynulo více než 12 hodin** od doby, kdy jste měl(a) přípravek užít, zapomenutou dávku neberte. Vyčkejte a vezměte následující dávku v běžném čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

**Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva,** užijte jinou tabletu. Není potřeba užívat další tabletu v případě, že jste zvracel(a) za více než 1 hodinu po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva**

- Nepřestávejte užívat přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva bez rady s lékařem. Ukončení léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva může snížit účinnost léčby, kterou doporučil lékař.
- **Trpíte-li hepatitidou B nebo HIV a hepatitidou B (současná infekce),** je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. U některých pacientů naznačovaly výsledky krevních testů nebo příznaky na to, že po ukončení léčby přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva u nich došlo ke zhoršení hepatitidy. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se ukončení léčby nedoporučuje, protože by to mohlo u některých pacientů vést ke zhoršení jejich hepatitidy.
- Poradte se se svým lékařem před tím, než z jakýchkoliv důvodů přestanete přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva užívat, zejména v případě, jestliže jste zaznamenal(a) jakékoliv nežádoucí účinky nebo trpíte jiným onemocněním.
- Ihned informujte svého lékaře o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí virem hepatitidy B.
- Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukosy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem, a v případě lipidů v krvi, někdy se samotnou léčbou na HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře**

**Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je **vzácný** (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů), avšak závažný nežádoucí účinek, který může být smrtelný. Následující nežádoucí účinky mohou být příznaky laktátové acidózy:

- hluboké, rychlé dýchání;
- ospalost;
- nauzea, zvracení a bolesti břicha.

Domníváte-li se, že byste mohl(a) mít **laktátovou acidózu, ihned vyhledejte svého lékaře.**

#### **Další možné závažné nežádoucí účinky:**

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní;
- poškození buněk ledvinných kanálků.

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů):

- zánět ledvin, **vylučování velkého množství moči a pocit žízně;**
- **změny moči a bolesti v zádech**, jejichž příčinou jsou problémy s ledvinami, včetně selhání ledvin;
- měknutí kostí (spojeno s **bolestí kostí** a někdy vedoucí ke zlomeninám), které se může objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků;
- **nahromadění tuku** v jaterních buňkách.

**Pokud se domníváte, že máte některý z těchto závažných nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.**

#### **Nejčastější nežádoucí účinky:**

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 10 ze 100 pacientů):

- průjem;
- zvracení;
- nauzea;
- závratě;
- vyrážka;
- pocity slabosti.

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny fosfátů v krvi.

#### **Další možné nežádoucí účinky:**

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou se vyskytnout až u 10 ze 100 pacientů):

- bolest hlavy, bolesti břicha, pocit slabosti, nadýmání, flatulence

Testy mohou rovněž ukázat:

- problémy s játry.

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- rozpad svalové tkáně, bolest svalů či svalová slabost.

Testy mohou rovněž ukázat:

- sníženou hladinu draslíku v krvi;
- zvýšenou hladinu kreatininu v krvi;
- problémy se slinivkou břišní.

Rozpad svalové tkáně, měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám), bolest ve svalech, svalová slabost a snížení hladiny draslíku nebo fosfátů v krvi se mohou objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků.

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů):

- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět jater;
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

**Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.** Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Spotřebujte do 60 dnů od prvního otevření. Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje**

- **Léčivou látkou je** tenofovirum. Jedna tableta obsahuje tenofoviri disoproxili phosphas ekvivalentní tenofovirum disoproxilum 245 mg.
- **Pomocnými látkami jsou:**
- Jádru tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, povidon, magnesium-stearát.
- Potahovaná vrstva: monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý, triacetin, hlinitý lak indigokarmínu.

### **Jak přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg potahované tablety jsou podlouhlé světle modré potahované tablety o rozměrech cca 17,2 x 8,2 mm.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

Krabičky obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a 3 lahvičky obsahující 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Lahvičku otevřete stačením dětského bezpečnostního uzávěru směrem dolů a otočením proti směru hodinových ručiček.

Každá lahvička obsahuje silikagelový vysoušeč, který musí zůstat v lahvičce jako ochrana tablet. Silikagelový vysoušeč je obsažen v samostatném sáčku nebo nádobce a nesmí být spolknut.

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Česká republika

**Výrobce:**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bukurešť 032266  
Rumunsko

nebo

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021.304.7597  
zentivaRO@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.