

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει tenofovir disoproxil φωσφορικό (ισοδύναμο με 245 mg tenofovir disoproxil).

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 214,5 mg λακτόζης (μονοϋδρικής).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επιμήκη, ανοικτού γαλάζιου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 17,2 mm x 8,2 mm κατά προσέγγιση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από τον ιό HIV-1

Το Tenofovir disoproxil Zentiva ενδείκνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1.

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva ενδείκνεται επίσης για τη θεραπεία των εφήβων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 12 έως < 18 ετών, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

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

Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B

Το Tenofovir disoproxil Zentiva ενδείκνεται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε ενήλικες με:

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva ενδείκνεται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ανοσολογικής ενεργού νόσου δηλ. ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα ALT στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής ή/και ίνωσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες

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

Χρόνια ηπατίτιδα Β

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

- Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Σε περίπτωση παραταταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

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

Μειωμένες περιεκτικότητες του tenofovir (το δραστικό συστατικό του Tenofovir disoproxil Zentiva) χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών. Καθώς το Tenofovir disoproxil Zentiva είναι διαθέσιμο μόνο ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 245 mg δεν ενδείκνεται για τη χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 < 12 ετών. Άλλες διαθέσιμες μορφές θα πρέπει να ελεγχθούν για την καταλληλότητά τους.

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

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους ≥ 35 kg, η συνιστώμενη δόση του Tenofovir disoproxil Zentiva είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος

μαζί με την τροφή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι επί του παρόντος άγνωστη.

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

Δόση που παραλείφθηκε

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ενήλικες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους.

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

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

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

Εάν η χορήγηση μιας χαμηλότερης δόσης δεν είναι δυνατή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Συνιστάται η χορήγηση 245 mg tenofovir disoproxil κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα HIV αρνητικά και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου η οποία χρειάζεται αιμοκάθαρση, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

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

Επαρκείς τροποποιήσεις δόσεων δεν μπορούν να εφαρμοστούν με αυτό το προϊόν λόγω της έλλειψης εναλλακτικών μορφών δισκίων, ως εκ τούτου η χρήση σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των ως εξής:

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

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Τρόπος χορήγησης

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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις σε ασθενείς με ιδιαίτερη δυσκολία κατάποσης, το Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μετά από διάλυση του δισκίου σε τουλάχιστον 100 ml ύδατος, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

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

HIV-1

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

Χρόνια ηπατίτιδα Β

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

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξ αιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

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

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

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

Νεφρική παρακολούθηση

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

Νεφρική διαχείριση

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

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση

του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

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

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

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφορές πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχρηγήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

Επιδράσεις στα οστά

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν το tenofovir disoproxil με τη stavudine χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφαβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με το tenofovir disoproxil την 144η εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96η εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

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

Επιδράσεις στους νεφρούς

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

Νεφρική παρακολούθηση

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

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Επιδράσεις στα οστά

Το Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Οι επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και ο κίνδυνος μελλοντικών καταγμάτων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Ηπατική νόσος

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

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

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

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

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

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

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

Χρήση με ορισμένους αντι-ιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με λεντιπασβίρη/ σοφοσμπουβίρη, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει δισοπροξιλική τενοφοβίρη και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).

Η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μαζί με λεντιπασβίρη/ σοφοσμπουβίρη, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση λεντιπασβίρης/ σοφοσμπουβίρης, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα της πρωτεάσης του HIV (π.χ., αταζαναβίρη ή δαρουναβίρη), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λεντιπασβίρη/

σοφοσμπουβίρη, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και έναν ενισχυμένο αναστολέα της πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι εν λόγω μεταβολές μπορεί εν μέρει να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ένδειξη επίδρασης της θεραπείας, ενώ αναφορικά με την αύξηση του σωματικού βάρους, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να σχετίζουν την εν λόγω μεταβολή με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος γίνεται αναφορά στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση in utero

Έχει δειχθεί ότι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα μπορεί να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, με πιο σημαντική τη δράση της σταβουδίνης, της διδανοσίνης και της ζιδοβουδίνης. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, αυτές αφορούσαν κυρίως σε θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιλάμβαναν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές ήταν συνήθως παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, το οποίο εμφανίζει σοβαρά κλινικά ευρήματα άγνωστης αιτιολογίας, ειδικά νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο πλαίσιο ανοσολογικής αποκατάστασης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξή τους ποικίλλει πολύ και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

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

Ηλικιωμένοι

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

Λακτόζη

Το Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

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

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.

Διδανοσίνη

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

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

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

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Τα δεδομένα παρήχθησαν από ταυτόχρονη χορήγηση Ledipasvir / Sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (διαφορά 12 ωρών) απέφερε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κυρίαρχος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που διεξήχθη με επιπρόσθετη δόση voxilaprevir 100 mg για την επίτευξη των αναμενόμενων τιμών έκθεσης στο voxilaprevir σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Θηλασμός

Το tenofovir έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του tenofovir στα νεογέννητα/βρέφη. Συνεπώς το Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Η συγχορήγηση του Tenofovir disoproxil Zentiva με διδανασίνη δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλές τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipiroxil

10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της δίαιτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

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

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

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

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

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

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

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

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
Συχνές:	κεφαλαλγία

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφαλείας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1:

Αλληλεπίδραση με διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται καθώς οδηγεί σε 40-60% αύξηση στη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία.

Μεταβολικές Παράμετροι

Το βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξή τους ποικίλλει πολύ και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

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

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

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

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

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

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

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 4 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 312 εβδομάδες) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συμβατών με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ

αυτών, δύο ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

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

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Θεραπεία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ική δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC50) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1ΠΠΒ είναι 1-6 μmol/l σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 μmol/l ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIVBaL σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC50 ίση με 4,9 μmol/l σε κύτταρα MT-4.

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

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

Κατά την 24η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG24) ήταν -0,03 log₁₀ αντίγραφα/ml και -0,61 log₁₀ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg

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

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

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

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

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

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

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

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμιπιδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν

ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC50 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (καθοριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48η εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 3 παρακάτω).

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

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

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

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALTd	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil < 0,05.

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

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

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

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

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

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

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

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλής τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλέπε Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η απώλεια HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

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

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

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

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

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

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

Μελέτη 174-0103 (ΗΒεΑg θετικό)												
Παράμετρος ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Εβδομάδα												
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61		56	74	71	72	66	65
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	60	55	56
Ορολογία (%) ΗΒεΑg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
ΗΒsΑg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	5/4	8/6 ^e	11/8 ^e	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^e	8/7 ^e	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG 5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48η εβδομάδα.

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαιμία (HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά

κατά την 24η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24ης εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

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

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipivoxil και 9 του 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού ≥ 0,5 mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

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

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

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

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού ≥ 0,5 mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)

	Μελέτη 174-0108		
Παράμετρος	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμμία (HBV DNA ≥ 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν HBeAg αρνητικά, 47,5% ήταν HBeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

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

Κλινική ανοχή

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

εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

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

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

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συνολικά υπήρξαν 4 ασθενείς που εμφάνισαν ένα ιαμικό (HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml) κατά το τελευταίο τους χρονικό σημείο υπό tenofovir disoproxil. Ανάμεσα σε αυτούς τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα κατά την έναρξη και κατά τη θεραπεία από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα (n = 6) και κατά την 72η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96^η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 96^η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες

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

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα.

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

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 4 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συμβατών με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 104 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA \geq 105 αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό (\geq 2 x ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (> 6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (> 16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42)

στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Ενενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72η εβδομάδα. Τριάντα ένας από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72η εβδομάδα, 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA ≥ 105 αντίγραφα/ml, ALT στον ορό > 1,5 x ΑΦΟ) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192^η εβδομάδα. Μετά την 72^η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλής τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192^η εβδομάδα στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil και PLB-tenofovir disoproxil (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192^η εβδομάδα.

Τα δεδομένα Οστικής Πυκνότητας (ΟΠ) από τη Μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση Οστικής Πυκνότητας κατά την Έναρξη, την 72^η και την 192^η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^a	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^a	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^α Βαθμολογίες BMD Z μη προσαρμοσμένες για ύψος και βάρος

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

Ηλικία

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

Φύλο

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

Εθνικότητα

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

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

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

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil phosphate και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Ποβιδόνη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου

Τριακετίνη

Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνιου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 60 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην αποθηκεύετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Να αποθηκεύεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά και κάλυμμα επαγωγής θερμότητας (με φύλλο αλουμινίου).

Η φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος (σε δοχείο).

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες:

Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Ανοίξτε τις φιάλες πιέζοντας προς τα κάτω το ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά και γυρίζοντας το αντίστροφα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva k.s
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

Το εκτυπωμένο φύλλο οδηγιών του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει το όνομα και τη διεύθυνση του παραγωγού υπεύθυνου για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Tenofovir disoproxil Zentiva σε ενήλικες ή/και σε εφήβους έχουν εφοδιαστεί με εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό που περιέχει την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και ένα κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο για HIV και νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένου του λογαριθμικού κανόνα κάθαρσης κρεατινίνης.
- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο για HBV και νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένου του λογαριθμικού κανόνα κάθαρσης κρεατινίνης.
- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο για HIV για εφήβους.
- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο για HBV για εφήβους.

Τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για HIV και HBV και νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφρικής νόσου σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και HBV σχετιζόμενος με προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil όπως το Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Ότι το Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους.
- Τη σπουδαιότητα της αναπροσαρμογής του δοσολογικού μεσοδιαστήματος με χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min.
- Ότι για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση όπου δεν μπορούν να εφαρμοστούν επαρκείς τροποποιήσεις δόσεων με αυτό το προϊόν λόγω της έλλειψης διαθέσιμων εναλλακτικών μορφών δισκίων, η χρήση σε αυτή την ομάδα των ασθενών δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Η ημερήσια αναπροσαρμογή δόσης με τη χρήση άλλων κατάλληλων μορφών του tenofovir disoproxil 33 mg/g κοκκία (έλεγχος ως προς τη διαθεσιμότητα) συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Για ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα κοκκία και δεν έχουν καμία διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με τη χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Ότι η χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν το Tenofovir disoproxil Zentiva χρησιμοποιηθεί μαζί με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σύμφωνα με το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα.
- Ότι πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Τη σπουδαιότητα της τακτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ή απουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία.
- Ότι εάν ο φωσφόρος ορού είναι < 1,5 mg/dl ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε < 50 ml/min, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας. Εάν η κάθαρση κρεατινίνης επιβεβαιωθεί ως < 50 ml/min ή ο φωσφόρος ορού μειώνεται σε < 1,0 mg/dl, τότε θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva. Η διακοπή της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.
- Οδηγίες σχετικά με τη χρήση του λογαριθμικού κανόνα κάθαρσης κρεατινίνης.

Τα εκπαιδευτικά φυλλάδια εφήβων για HIV και HBV και νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ότι συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για τη θεραπεία των εφήβων.
- Ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφρικής νόσου σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και HBV σχετιζόμενος με προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil όπως το Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Ότι το Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Ότι η χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αποφεύγεται με συγχρόνηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν το Tenofovir disoproxil Zentiva χρησιμοποιηθεί μαζί με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σύμφωνα με το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα.
- Ότι πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Τη σπουδαιότητα της τακτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ή απουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία.
- Ότι αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) σε κάθε έφηβο που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας.
- Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva. Η διακοπή της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.
- Ότι το Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ και οι επιδράσεις των σχετιζόμενων με το Tenofovir disoproxil Zentiva μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και ο κίνδυνος μελλοντικών καταγμάτων δεν είναι επί του παρόντος γνωστά σε εφήβους.
- Ότι επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

Ετικέττα φιάλης και εξωτερική συσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να χρησιμοποιείται εντός 60 ημερών μετά το άνοιγμα. Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Ημερομηνία ανοίγματος: [μόνο εξωτερική συσκευασία]

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1127/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tenofovir disoproxil Zentiva [μόνο εξωτερική συσκευασία]

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

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[μόνο εξωτερική συσκευασία]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: [μόνο εξωτερική συσκευασία]
SN: [μόνο εξωτερική συσκευασία]
NN: [μόνο εξωτερική συσκευασία]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tenofovir disoproxil

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

Εάν το Tenofovir disoproxil Zentiva έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε “το παιδί σας” αντί για “εσείς”).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva

Μην πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

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

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

Προβλήματα οστών (που καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

- **Συζητήστε με το γιατρό σας, αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι

οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για σας. Αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία.

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

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

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

Παιδιά και έφηβοι

Το Tenofovir disoproxil Zentiva είναι **κατάλληλο** για:

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva **δεν** είναι κατάλληλο για τις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες:

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

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

Άλλα φάρμακα και Tenofovir disoproxil Zentiva

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

- **Μην σταματήσετε να παίρνετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας όταν ξεκινήσετε θεραπεία με Tenofovir disoproxil Zentiva, εάν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.
- **Μην πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva** αν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην παίρνετε το Tenofovir disoproxil Zentiva μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας, αν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva με τροφές και ποτά

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

- **Δεν πρέπει να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Zentiva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**, εκτός αν σας το επιτρέψει ο γιατρός σας. Αν και υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Tenofovir disoproxil Zentiva από εγκύους, συνήθως δεν χρησιμοποιείται, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.
- **Προσπαθήστε να αποφύγετε να μείνετε έγκυος** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, προκειμένου να αποφύγετε μία εγκυμοσύνη.
- **Αν μείνετε έγκυος** ή αν προγραμματίζετε μια εγκυμοσύνη, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας τα πιθανά οφέλη καθώς και τους ενδεχόμενους κινδύνους από την αντιρετροϊκή αγωγή για σας και το παιδί σας.
- **Εάν έχετε λάβει το Tenofovir disoproxil Zentiva** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον ιό υπερέιχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- **Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tenofovir disoproxil Zentiva.** Αυτό απαιτείται διότι η δραστική ουσία του φαρμάκου αυτού απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.
- Εάν είστε γυναίκα με HIV ή HBV λοίμωξη, μη θηλάζετε, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Το Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

Το Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Η συνιστώμενη δόση είναι:

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

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

- **Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.
- **Αν είστε ενήλικας και έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας,** ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Zentiva λιγότερο συχνά.
- Αν έχετε HBV, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει έλεγχο για HIV για να διαπιστώσει αν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tenofovir disoproxil Zentiva από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

Η γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 άτομα) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:

- βαθεία, ταχεία αναπνοή
- υπνηλία
- ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

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

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

- φλεγμονή του νεφρού, **συχνουρία και αίσθημα δίψας**

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

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

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα):

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

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος,
- στομαχικός πόνος,
- αίσθημα κόπωσης,
- αίσθημα τυμπανισμού,
- μετεωρισμός

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

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

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

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

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

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

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

Στη θεραπεία του HIV, η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση των λιπιδίων στο αίμα (υπερλιπιδαιμία) και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τις σχετικές εξετάσεις.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσεται το Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

Να χρησιμοποιείται εντός 60 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα. Να μην αποθηκεύεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες Τι περιέχει το Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Κάθε δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil phosphate (ισοδύναμο με 245 mg tenofovir disoproxil).
- **Τα άλλα συστατικά είναι:**
- Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου, τριακετίνη, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνιου.

Εμφάνιση του Tenofovir disoproxil Zentiva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg είναι επιμήκη, ανοικτού γαλάζιου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 17,2 mm x 8,2 mm κατά προσέγγιση.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες:

Οι εξωτερικές συσκευασίες περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ανοίξτε τις φιάλες πιέζοντας προς τα κάτω το ειδικό πόμα ασφαλείας για παιδιά και γυρίζοντάς το αντίστροφα προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

Παρασκευαστής

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

ή

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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