

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfosfata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 214,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ovalna, svijetlo plava, filmom obložena tableta, dimenzija približno 17,2 mm x 8,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Tenofovir disoproxil Zentiva je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1.

Dokaz uspješnosti lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva u liječenju odraslih s infekcijom virusom HIV-1 temelji se na rezultatima jednog ispitivanja u prethodno neliječenih pacijenata, uključujući pacijente s visokim virusnim opterećenjem (> 100.000 kopija/ml) i ispitivanja u kojima je lijek Tenofovir disoproxil Zentiva dodan stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom trojna terapija) u pacijenata koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, ali su imali rani virološki neuspjeh (< 10.000 kopija/ml, gdje je većina pacijenata imala < 5.000 kopija/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva također je indiciran za liječenje adolescenata s infekcijom virusom HIV-1 koji su u dobi od 12 do < 18 godina i imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva za liječenje pacijenata zaraženih virusom HIV-1 koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima mora se temeljiti na individualnom ispitivanju virusne rezistencije i/ili prethodnom liječenju pacijenta.

Infekcija virusom hepatitisa B

Tenofovir disoproxil Zentiva je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih pacijenata s:

- kompenziranom bolešću jetre, s dokazom aktivne replikacije virusa, trajno povišenim razinama serumske alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom (vidjeti dio 5.1)
- dokazom virusa hepatitisa B rezistentnog na lamivudin (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1)
- dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva indiciran je za liječenje kroničnog hepatitisa B u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina:

- s kompenziranom bolešću jetre i dokazom imunološki aktivne bolesti, tj. aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama ALT-a u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om i/ili u liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva za liječenje infekcije virusom HIV-a ili za liječenje kroničnog hepatitisa B je 245 mg (jedna tableta), primijenjena peroralno, a uzima se jedanput na dan.

Kronični hepatitis B

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih pacijenata bez ciroze, liječenje se mora primjenjivati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i HBV DNK s detekcijom anti-HBe) ili sve do HBs serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4). Serumske razine ALT i HBV DNK moraju se redovito nadzirati nakon prestanka liječenja, kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps.
- Kod HBeAg negativnih pacijenata bez ciroze, liječenje se mora primjenjivati najmanje do pojave HBs serokonverzije ili do dokaza gubitka djelotvornosti. Kod produženog liječenja dužeg od 2 godine, preporučuje se redovno ponavljati preglede, kako bi se potvrdilo da je nastavak izabrane terapije i dalje prikladan za pacijenta.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: U adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg, preporučena doza lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva je 245 mg (jedna tableta) jedanput na dan koja se uzima peroralno s hranom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Niže doze tenofovira (djelatne tvari u lijeku Tenofovir disoproxil Zentiva) koriste se i u liječenju pedijatrijskih pacijenata u dobi od 2 do < 12 godina s infekcijom virusom HIV-1. Budući da je Tenofovir disoproxil Zentiva dostupan samo u obliku filmom obloženih tableta od 245 mg, on nije prikladan za primjenu u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 2 do < 12 godina. Potrebno je provjeriti dostupnost drugih prikladnih formulacija ovog lijeka.

Sigurnost i djelotvornost tenofovirdizoproksila u djece s infekcijom virusom HIV-1 mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Kronični hepatitis B: U adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg, preporučena doza lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva je 245 mg (jedna tableta) jedanput na dan koja se uzima peroralno s hranom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Optimalno trajanje liječenja trenutno nije poznato.

Sigurnost i djelotvornost tenofovirdizoproksila u djece s kroničnim hepatitisom B u dobi od 2 do < 12 godina ili tjelesne težine < 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Propuštena doza

Ako pacijent propusti uzeti dozu lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, treba što prije uzeti lijek Tenofovir disoproxil Zentiva s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako pacijent propusti uzeti dozu lijeka

Tenofovir disoproxil Zentiva a prošlo je više od 12 sati i već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, pacijent ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da pacijent povraća a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva, treba uzeti drugu tabletu. Ako pacijent povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne postoje podaci na osnovi kojih bi se mogla preporučiti doza za pacijente starije od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Tenofovir se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost tenofovirusu povećava u pacijenata s poremećenom funkcijom bubrega.

Odrasli

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviridizoproksila u odraslih pacijenata s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), a podaci o sigurnosti dugoročne primjene kod blagog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 - 80 ml/min) još nisu procijenjeni. Stoga u odraslih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega tenofoviridizoproksil treba koristiti samo ako se smatra da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike.

Blago oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 - 80 ml/min)

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg jedanput na dan u pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min)

Ako primjena niže doze nije moguća, mogu se produljiti intervali između doza od 245 mg filmom obloženih tableta.

Na temelju modela podataka o farmakokinetici jednokratnih doza u HIV negativnih ispitanika koji nisu bili zaraženi virusom hepatitisa B, a imali su oštećenje funkcije bubrega različitih stupnjeva, uključujući i bubrežnu bolest u završnoj fazi za koju nije bila potrebna hemodijaliza, može se primjenjivati doza od 245 mg tenofoviridizoproksila svakih 48 sati, ali ona nije potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Zato je u tih pacijenata nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i pacijenti na hemodijalizi:

Zbog nedostatka drugih jačina tableta, nije moguće provesti odgovarajuće prilagodbe doze ovog lijeka pa se stoga ne preporučuje primjena u ovoj skupini pacijenata. Ako nije dostupno alternativno liječenje, mogu se produljiti intervali između doza, kako slijedi:

Teško oštećenje funkcije bubrega: 245 mg tenofoviridizoproksila može se primijeniti svakih 72 - 96 sati (doziranje dva puta na tjedan).

Pacijenti na hemodijalizi: 245 mg tenofoviridizoproksila može se primijeniti svakih 7 dana nakon završetka postupka hemodijalize*.

Ta prilagođavanja intervala između doza nisu potvrđena kliničkim ispitivanjima. Simulacije navode na zaključak da produženi interval između doza lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva nije optimalan i može dovesti do povećane toksičnosti i eventualno do neadekvatnog odgovora. Zbog toga je nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Općenito vrijedi: doziranje jedanput na tjedan pod pretpostavkom tri hemodijalize na tjedan, svaka u trajanju od približno 4 sata ili nakon 12 sati kumulativne hemodijalize.

Za pacijente s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi nije moguće dati preporuke doziranja.

Pedijatrija

Ne preporučuje se primjena tenofoviridizoproksila u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U pacijenata s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Ako se prekine liječenje lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva u pacijenata s kroničnim hepatitisom B i istovremenom infekcijom virusom HIV-a ili bez nje, te je pacijente potrebno pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tenofovir disoproxil Zentiva tablete potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

Za pacijente koji otežanu gutaju filmom obložene tablete, Tenofovir disoproxil Zentiva može se primijeniti nakon otapanja tablete u najmanje 100 ml vode, soka od naranče ili soka od grožđa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Testiranje na protutijela na HIV mora se preporučiti svim pacijentima inficiranim HBV-om prije početka terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti niže navedeno pod *Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om*).

HIV-1

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom znatno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Kronični hepatitis B

Pacijenti moraju biti podučeni o tome da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim kontaktom ili kontaminacijom krvlju. Pacijenti moraju i dalje primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

Istovremena primjena drugih lijekova

- Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Tenofovir disoproxil Zentiva se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.
- Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina ne preporučuje se. Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). Postoje izvješća o rijetkim slučajevima pankreatitisa i laktacidoze, koji su katkada imali smrtni ishod. Istovremena je primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja je povećala fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primijenjena istovremeno s terapijom tenofoviridizoproksilom, bila je

povezana s izvješćima o visokoj stopi virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitanih kombinacija za liječenje infekcije HIV-om tipa 1.

Trojna terapija nukleozidima/nukleotidima

Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u početnom stadiju u pacijenata zaraženih HIV-om kada se tenofoviridizoproksil kombinirao s lamivudinom i abakavirom, kao i s lamivudinom i didanozinom u režimu liječenja jedanput na dan.

Učinci na bubrege i kosti u odrasloj populaciji

Učinci na bubrege

Tenofovir se primarno eliminira putem bubrega. Pri primjeni tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi, zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se, prije nego se započne terapija tenofoviridizoproksilom, izračunati klirens kreatinina u svih pacijenata te također pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u pacijenata bez bubrežnih čimbenika rizika. U pacijenata s rizikom od oštećenja funkcije bubrega, potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Nadzor bubrega

Ako je fosfat u serumu $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg odraslog pacijenta koji prima tenofoviridizoproksil, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Također treba razmotriti mogućnost prekida liječenja tenofoviridizoproksilom u odraslih pacijenata u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 ml/min ili u kojih je fosfat u serumu snižen na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja tenofoviridizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti

Treba izbjegavati uporabu tenofoviridizoproksila istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka (npr. aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2). Ako se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i nefrotoksičnih lijekova ne može izbjeći, potrebno je svakog tjedna provjeravati funkciju bubrega.

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u pacijenata s čimbenicima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su liječeni tenofoviridizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se tenofoviridizoproksil primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Veći rizik od oštećenja funkcije bubrega zabilježen je u pacijenata koji primaju tenofoviridizoproksil u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirovom ili kobicistatom. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u tih pacijenata (vidjeti dio 4.5). U pacijenata s bubrežnim čimbenicima rizika treba pažljivo procijeniti istovremenu primjenu tenofoviridizoproksila s pojačanim inhibitorom proteaze.

Tenofoviridizoproksil nije bio klinički ocijenjen u pacijenata koji primaju lijekove s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine poput humanih prijenosnika organskih aniona (hOAT) 1 i 3 ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksični lijek). Ti bubrežni transportni proteini mogu biti odgovorni za tubularnu sekreciju i djelomično za bubrežnu eliminaciju tenofovira i cidofovira. Posljedično, mogla bi se promijeniti farmakokinetika lijekova s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine hOAT 1 i 3 ili MRP 4, ako se istovremeno primjenjuju. Osim kada je to jasno potrebno, ne preporučuje se istovremena primjena lijekova s istim bubrežnim

putem sekrecije, ali ako se takva primjena ne može izbjeći, funkcija bubrega mora se pratiti jedanput na tjedan (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost primjene tenofoviridizoproksila za bubrege ispitana je samo u vrlo ograničenom stupnju samo u odraslih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min).

Odrasli pacijenti s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući pacijente na hemodijalizi

Sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksila za bubrege istraživana je samo u vrlo ograničenoj mjeri kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog toga se tenofoviridizoproksil smije primjenjivati samo ako se ocijeni da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike. U pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza ne preporučuje se primjena tenofoviridizoproksila. Ako ne postoji drugi oblik liječenja, interval doziranja mora se prilagoditi, a funkcija bubrega detaljno pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci na kosti

U 144-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u pacijenata inficiranih HIV-om u kojemu je uspoređivan tenofoviridizoproksil sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje su liječene skupine zapažena mala smanjenja mineralne gustoće kosti kuka i kralježnice. Smanjenja BMD-a kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti, bile su u 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom. Smanjenja BMD-a kuka bila su 96. tjedna značajno veća u toj skupini. No tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. U pacijenata s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja.

Abnormalnosti na kostima (koje rijetko pridonose prijelomima) mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (vidjeti dio 4.8).

U slučaju sumnje ili otkrića abnormalnosti na kostima, potrebne su odgovarajuće se konzultirati.

Učinci na bubrege i kosti u pedijatrijske populacije

Nije sigurno kakvi su dugotrajni učinci koštane i bubrežne toksičnosti. Štoviše, ne može se u potpunosti potvrditi da je bubrežna toksičnost reverzibilna. Stoga se preporučuje multidisciplinarni pristup kako bi se u svakom pojedinom slučaju primjereno odredio omjer koristi i rizika liječenja, odlučilo o odgovarajućem praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) i razmotrila potreba za nadomještanjem.

Učinci na bubrege

U kliničkom ispitivanju GS-US-104-0352 u pedijatrijskih su pacijenata zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina zabilježene bubrežne nuspojave sukladne proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) treba procijeniti prije početka liječenja i pratiti tijekom liječenja kao u odraslih (vidjeti gore).

Liječenje kod oštećene funkcije bubrega

Ako se u nekog pedijatrijskog pacijenta koji prima tenofoviridizoproksil potvrdi da je fosfat u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), potrebno je ponovno procijeniti funkciju bubrega unutar jednog tjedna, uključujući mjerenje koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se sumnja ne ili se otkriju abnormalnosti, onda je potrebno dobiti stručno mišljenje nefrologa i razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoproksilom. Prekid liječenja

tenofovirdizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti
Vrijede iste preporuke kao i za odrasle (vidjeti gore).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena tenofovirdizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofovirdizoproksil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih pacijenata koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofovirdizoproksilom.

Učinci na kosti

Tenofovir disoproksil Zentiva može uzrokovati smanjenje BMD-a. Učinci promjena BMD-a povezani s tenofovirdizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma za sada nisu poznati (vidjeti dio 5.1).

Ako se u pedijatrijskih pacijenata otkrije ili posumnja da imaju abnormalnosti kostiju, potrebno je dobiti stručno mišljenje endokrinologa i/ili nefrologa.

Bolest jetre

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u pacijenata s transplantiranom jetrom vrlo su ograničeni.

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofovirdizoproksila u pacijenata s infekcijom HBV-om i dekompenziranom bolešću jetre koji imaju Child-Pugh-Turcotte (CPT) rezultat veći od 9. Ti pacijenti mogu imati povećan rizik od ozbiljnih jetrenih ili bubrežnih nuspojava. Stoga se moraju pomno nadzirati hepatobilijarni i bubrežni parametri u ovoj populaciji pacijenata.

Egzacerbacija hepatitisa

Pogoršanje bolesti tijekom liječenja: Spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte i karakterizira ih prolazni porast razine serumskog ALT-a. Nakon početka antivirusne terapije, u nekih pacijenata razina serumskog ALT-a može porasti (vidjeti dio 4.8). U pacijenata s kompenziranom bolešću jetre ovi porasti razine serumskog ALT-a obično nisu popraćeni porastom serumske koncentracije bilirubina ili dekompenzacijom jetre. Pacijenti s cirozom mogu biti izloženi većem riziku od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa i stoga se moraju pomno pratiti tijekom terapije.

Pogoršanje bolesti nakon prekida liječenja: Akutna egzacerbacija hepatitisa također je zabilježena u pacijenata koji su prekinuli terapiju hepatitisa B. Egzacerbacije nakon liječenja obično su povezane s porastom razina HBV DNK i čini se da su većina njih samoograničavajuća. Međutim, zabilježene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtno slučajeve. Jetrenu funkciju treba pratiti u ponovljenim intervalima s kliničkim i laboratorijskim kontrolama najmanje šest mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B. Ako je to prikladno, nastavak terapije za hepatitis B može biti opravdan. U pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Hepatički recidiv može biti posebno ozbiljan u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre i ponekad imati smrtni ishod.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa C ili D: Ne postoje podaci o djelotvornosti tenofovira u pacijenata koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om: Zbog rizika od razvoja rezistencije HIV-a, tenofovirdizoproksil mora se primjenjivati samo u sklopu odgovarajuće kombinacije antiretrovirusnog liječenja kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om/HBV-om. Pacijenti s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećani broj abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (*combination antiretroviral therapy*,

CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih pacijenata nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenom ili trajnom prekidu liječenja. Međutim, treba imati na umu da porast razine ALT-a može biti dio klirensa HBV-a tijekom terapije tenofovirom, vidjeti gornji tekst *Egzacerbacija hepatitisa*.

Primjena s određenim antivirusnim lijekovima za virus hepatitisa C

Primijećeno je da istovremena primjena tenofoviridizoproksila s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom povećava koncentraciju tenofovira u plazmi, posebno prilikom istovremene primjene s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat).

Sigurnost tenofoviridizoproksila primijenjenog uz ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom ledipasvira/sofosbuvira, sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira s tenofoviridizoproksilom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom), osobito u pacijenata pod povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Kod pacijenata koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir istovremeno s tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezana uz tenofoviridizoproksil.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanj tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u pacijenata s uznapređovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente

treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Starije osobe

Tenofovirdizoproksil se nije ispitivao u pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih je pacijenata veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se stariji pacijenti liječe tenofovirdizoproksilom.

Laktoza

Tenofovir disoproksil Zentiva sadrži laktozu hidrat. Zbog toga pacijenti s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Na temelju rezultata *in vitro* pokusa i s obzirom na poznati put izlučivanja tenofovira, potencijal za interakcije posredstvom CYP450, koje uključuju tenofovirdizoproksila s drugim lijekovima je nizak.

Ne preporučuje se istovremena primjena

Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproksil Zentiva se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Kako se i tenofovir primarno eliminira putem bubrega, istovremena primjena tenofovirdizoproksila i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju preko transportnih proteina hOAT 1, hOAT 3 ili MRP 4 (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu tenofovirdizoproksila istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na to da takrolimus može utjecati na funkciju bubrega, preporučuje se pomno praćenje pacijenata u slučaju istovremenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofovirdizoproksila i drugih lijekova navedene su u sljedećoj Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.“ i jedanput na dan kao „q.d.“).

Tablica 1: Interakcije između tenofovidizoproksila i drugih lijekova

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
ANTIINFEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./ 100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Mora se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre lopinavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Mora se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre darunavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođavanje dozu. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Mora se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
NRTI-i		
Didanozin	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemsku izloženost didanozinu za 40-60%, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofoviridizoprosilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.	Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ne postoje klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primjene tenofoviridizoproksila i entekavira.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./ 100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežnih funkcija, ako alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežnih funkcija, ako alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadziranje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporuča se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koje sadrže efavirenz.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (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>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvikom/voksilaprevikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovirdizoproksila
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

¹ Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Primjena s vremenskim odmakom (u razmaku od 12 sati) dala je slične rezultate.

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se dosegle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovirdizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom (pojačanim ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinilestradiolom.

Tenofovirdizoproksil mora se uzimati s hranom jer hrana povećava bioraspoloživost tenofovira (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na postojanje malformacija ili fetoneonatalno toksičnog učinka povezanog s tenofovirdizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena tenofovirdizoproksila ako je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se da se tenofovir izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi, stoga se Tenofovir disoproxil Zentiva ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Kao opće pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om i HBV-om ne doje svoju dojenčad, kako bi se izbjegao prijenos HIV-a ili prijenos HBV-a na dojenče.

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o učinku tenofoviridizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak tenofoviridizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, pacijente je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

HIV-1 i hepatitis B: U pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil zabilježeni su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u pacijenata koji primaju Tenofovir disoproksil Zentiva (vidjeti dio 4.4).

HIV-1: Može se očekivati da će približno jedna trećina pacijenata razviti nuspojave nakon liječenja tenofoviridizoproksilom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Te su reakcije obično blagi do umjereni gastrointestinalni događaji. Približno 1% odraslih pacijenata koji su liječeni tenofoviridizoproksilom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih događaja.

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Tenofovir disoproksil Zentiva i didanozina, jer to može rezultirati povećanim rizikom od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Rijetko su zabilježeni pankreatitis i laktacidoza, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Hepatitis B: Može se očekivati da će približno jedna četvrtina pacijenata razviti nuspojave nakon liječenja tenofoviridizoproksilom, većina koji su blage. U kliničkim ispitivanjima s pacijentima zaraženima HBV-om, najčešće zabilježena nuspojava tenofoviridizoproksila bila je mučnina (5,4%).

Akutna egzacerbacija hepatitisa prijavljena je u pacijenata koji su se liječili, kao i u onih koji su prekinuli terapiju hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava tenofoviridizoproksila temelji se na sigurnosnim podacima prikupljenima u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sve su nuspojave prikazane u Tablici 2.

Klinička ispitivanja HIV-1: Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima HIV-1 temelji se na iskustvu iz dva ispitivanja na 653 prethodno liječena pacijenta koji su 24 tjedna dobivali tenofoviridizoproksil (n = 443) ili placebo (n = 210) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima te također iz dvostruko slijepog komparativnog kontroliranog ispitivanja u kojem je 600 prethodno neliječenih pacijenata tijekom 144 tjedna dobivalo tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (n = 299) ili stavudin (n = 301) u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom.

Klinička ispitivanja hepatitisa B: Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima hepatitisa B primarno se temelji na iskustvu iz dva dvostruko slijepa komparativna ispitivanja u kojima je 641 odraslih pacijenata s kroničnim hepatitisom B i kompenziranom bolešću jetre liječeno s 245 mg tenofoviridizoproksila dnevno (n = 426) ili 10 mg adefovirdipivoksila dnevno (n = 215) tijekom 48 tjedana. Nuspojave primijećene tijekom nastavka liječenja do 384. tjedna bile su u skladu sa sigurnosnim profilom tenofoviridizoproksila. Nakon početnog smanjenja od približno -4,9 ml/min (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) odnosno -3,9 ml/min/1,73 m² (prema jednadžbi kod prilagodbe dijete u bubrežnoj bolesti [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) nakon prva 4 tjedna liječenja, brzina godišnjeg smanjenja funkcije bubrega od početne zabilježena u pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom iznosila je -1,41 ml/min godišnje (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) i -0,74 ml/min/1,73 m² godišnje (prema MDRD jednadžbi).

Pacijenti s dekompenziranom bolešću jetre: Sigurnosni profil tenofoviridizoproksila u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre procijenjen je u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju s aktivnom kontrolom (GS-US-174-0108) u kojem su odrasli pacijenti liječeni tenofoviridizoproksilom (n = 45) ili emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom (n = 45) ili entekavirom (n = 22) tijekom 48 tjedana.

U skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, 7% pacijenata prekinulo je liječenje zbog jedne od nuspojava, 9% pacijenata imalo je dokazano povećanje serumskog kreatinina od $\geq 0,5$ mg/dl ili dokazano povećanje serumskih fosfata od < 2 mg/dl kroz 48 tjedana; nije bilo statistički značajnih razlika između skupina koje su primale kombinirano liječenje tenofoviridizoproksilom i skupine na entekavirom. Nakon 168 tjedana, 16% (7/45) pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 4% (2/45) pacijenata u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) pacijenata u skupini liječenoj entekavirom imalo je neuspjeh podnošljivosti. Trinaest posto (6/45) pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 13% (6/45) pacijenata u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 9% (2/22) pacijenata u skupini liječenoj entekavirom imalo je potvrđen porast kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl ili potvrđeni fosfat u serumu < 2 mg/dl.

U 168. tjednu u ovoj populaciji pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre stopa smrtnosti iznosila je 13% (6/45) u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 11% (5/45) u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 14% (3/22) u skupini liječenoj entekavirom. Stopa hepatocelularnog karcinoma iznosila je 18% (8/45) u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 7% (3/45) u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 9% (2/22) u skupini liječenoj entekavirom.

Ispitanici s visokim početnim CPT rezultatom imali su veći rizik od razvoja ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s kroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin: Nove nuspojave na tenofoviridizoproksil nisu zabilježene u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (GS-US-174-0121) u kojem je 280 pacijenata rezistentnih na lamivudin 240 tjedana primalo liječenje tenofoviridizoproksilom (n = 141) odnosno liječenje emtricitabinom/ tenofoviridizoproksilom (n = 139).

Nuspojave za koje se smatra da su (barem moguće) povezane s liječenjem, navedene su niže u Tablici 2 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Vrlo često:	hipofosfatemija ¹
Manje često:	hipokalijemija ¹
Rijetko:	laktacidoza
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	omaglica
Često:	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljevi, povraćanje, mučnina
Često:	bol u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često:	pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Često:	povišene transaminaze
Rijetko:	jetrena steatoza, hepatitis

Učestalost	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Vrlo često:	osip
Rijetko:	angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:</i>	
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	
Manje često:	povišen kreatinin, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom)
Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija
Često:	umor

¹ Ova nuspojava može nastupiti kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

² Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kliničkim kontroliranim ispitivanjima tenofovirdizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja pacijenata izloženih tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Tenofovir disoproksil Zentiva može prouzročiti oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak profila sigurnosti primjene*). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se pacijenata smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom. Pacijenti s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

HIV-1:

Interakcija s didanozinom

Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina, jer rezultira 40 - 60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). U rijetkim su slučajevima zabilježeni pankreatitis i laktacidoza, ponekad sa smrtnim ishodom.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Hepatitis B:

Egzacerbacije hepatitisa tijekom liječenja

U ispitivanjima na pacijentima koji prethodno nisu dobivali nukleozide tijekom liječenja zabilježeno je povišenje razine ALT-a čija je vrijednost bila 10 puta viša od gornje granice normale i dva puta viša od početnih vrijednosti u 2,6% pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil. Povišena razina ALT-a nastala bi nakon medijana razdoblja od 8 tjedana, povukla se s nastavkom liječenja i u većini slučajeva bila povezana sa smanjenjem virusnog opterećenja od $\geq 2 \log_{10}$ kopija/ml koje je prethodilo ili se podudaralo s povišenjem razine ALT-a. Tijekom liječenja preporučuje se povremeno praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U pacijenata inficiranih HBV-om javili su se klinički i laboratorijski dokazi egzacerbacija bolesti nakon prekida terapije hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

HIV-1

Procjena nuspojava temelji se na dva randomizirana ispitivanja (ispitivanja GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) u 184 pedijatrijska pacijenata zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 2 do < 18 godina) koji su liječeni tenofoviridizoproksilom (n = 93) ili placebo/aktivnim komparatorom (n = 91) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima tijekom 48 tjedana (vidjeti dio 5.1). Nuspojave opažene u pedijatrijskih pacijenata koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tablični prikaz nuspojava* i 5.1).

U pedijatrijskih pacijenata zabilježeno je smanjenje BMD-a. U adolescenata zaraženih virusom HIV-1, Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženi u ispitanika koji su primali placebo. U djece zaražene virusom HIV-1, Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su prešli na tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su ostali na svom režimu liječenja stavudinom ili zidovudinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U ispitivanju GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) izloženih tenofoviridizoproksilu (medijan izloženosti tenofoviridizoproksilu: 331 tjedan) prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrežima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofoviridizoproksilom. Procijenjene vrijednosti brzine glomerularne filtracije (GFR) u sedam pacijenata iznosile su između 70 i 90 ml/min/1,73 m². Među njima su 3 pacijenta imala klinički značajan pad procijenjenog GFR-a koji se poboljšao nakon prekida primjene tenofoviridizoproksila.

Kronični hepatitis B

Nuspojave su se procijenile na temelju jednog randomiziranog ispitivanja (ispitivanje GS-US-174-0115) u 106 adolescentnih pacijenata (u dobi od 12 do < 18 godina) s kroničnim hepatitisom B koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna. Nuspojave opažene u adolescentnih pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tablični prikaz nuspojava* i 5.1).

U adolescenata zaraženih HBV-om opaženo je smanjenje BMD-a. Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Tenofovirdizoproksil se nije ispitivao u pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih pacijenata postoji veća vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, pa je stoga potreban oprez prilikom liječenja starijih pacijenata tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega

Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog odraslog pacijenta s oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena tenofovirdizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja pacijent mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8 i 5.3) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Zbrinjavanje

Tenofovir se može ukloniti hemodijalizom; medijan klirensa tenofovira hemodijalizom jest 134 ml/min. Nije poznato može li se tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu: nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze,
ATK oznaka: J05AF07

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Tenofovirdizoproksilfosfat je fosfatna sol predlijeka tenofovirdizoproksila. Tenofovirdizoproksil se apsorbira i pretvara u djelatnu tvar tenofovir, koja je nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog. Nakon toga konstitucijski izraženi stanični enzimi pretvaraju tenofovir u djelatni metabolit, tenofovir difosfat, koji obavezno završava lanac. Tenofovir difosfat ima unutarstanični poluživot od 10 sati u aktiviranim mononuklearnim stanicama periferne krvi (MSPK) i 50 sati u mirujućim MSPK. Tenofovir difosfat inhibira reverznu transkriptazu virusa HIV-1 i polimerazu virusa HBV izravno se natječući za vezno mjesto s prirodnim deoksiribonukleotidnim supstratom i, nakon ugradnje u DNK, završetkom DNK lanca. Tenofovir difosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . U koncentracijama do 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovir nije pokazao učinak na sintezu mitohondrijske DNK ili na stvaranje mliječne kiseline u *in vitro* analizama.

Podaci koji se odnose na HIV

Antivirusna aktivnost na HIV in vitro: Koncentracija tenofovira koja je potrebna za 50%-tnu inhibiciju (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} jest 1-6 $\mu\text{mol/l}$ u limfoidnim staničnim linijama i 1,1 $\mu\text{mol/l}$ za primarne izolate virusa HIV-1 podtipa B u MSPK. Tenofovir također djeluje na HIV-1 podtipove A, C, D, E, F, G, i O te na HIVBaL u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz EC_{50} od 4,9 $\mu\text{mol/l}$ u MT-4 stanicama.

Rezistencija: Sojevi HIV-1 smanjene osjetljivosti na tenofovir i s mutacijom reverzne transkriptaze K65R izdvojeni su *in vitro* i u nekih pacijenata (vidjeti odlomak *Klinička djelotvornost i sigurnost*). Primjenu tenofoviridizoproksila valja izbjegavati u pacijenata prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima sa sojem koji nosi mutaciju K65R (vidjeti dio 4.4). Uz to, tenofovirom je izdvojena supstitucija K70E u HIV-1 reverznoj transkriptazi, što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima među pacijentima koji su se prethodno liječili procijenilo se anti-HIV djelovanje 245 mg tenofoviridizoproksila protiv soja virusa HIV-1 s rezistencijom na nukleozidne inhibitore. Rezultati pokazuju da su pacijenti čiji je HIV izražavao 3 ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAM) koje su uključivale mutaciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W pokazali smanjeni odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofoviridizoproksila u odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 koje su prethodno bile liječene i u onih koje još nisu bile liječene, dokazani su u jednom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana i jednom u trajanju od 144 tjedna.

U ispitivanju GS-99-907 sudjelovalo je 550 prethodno liječenih odraslih pacijenata koji su primali placebo ili tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 3,4 log₁₀ kopija/ml (78% pacijenata imalo je virusno opterećenje < 5000 kopija/ml), a srednja vrijednost trajanja prethodnog liječenja HIV-a bila je 5,4 godine. Početna genotipska analiza izolata HIV-a u 253 pacijenta otkrila je da je 94% pacijenata imalo HIV-1 mutacije za rezistenciju povezane s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, 58% je imalo mutacije povezane s inhibitorima proteaze, a 48% je imalo mutacije povezane s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U 24. tjednu, vremenski ponderirana prosječna promjena od početne vrijednosti izražena kao log₁₀ koncentracije HIV-1 RNK (DAVG24) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 log₁₀ kopija/ml za primatelje tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofoviridizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG24) za broj CD4 (+13 stanica/mm³ za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG48 iznosio je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio pacijenata s razinom HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41%, odnosno 18%). Osam (2%) pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg razvilo je mutaciju K65R unutar prvih 48 tjedana.

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja s aktivnom kontrolom GS-99-903, koja je trajala 144 tjedna, ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u usporedbi sa stavudinom kod kombinirane primjene s lamivudinom i efavirenzom u odraslih pacijenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 279 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,91 log₁₀ kopija/ml, 19% pacijenata imalo je simptomatsku infekciju virusom HIV-1, a 18% je imalo AIDS. Pacijenti su bili stratificirani prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNK i broju CD4 stanica. Četrdeset i tri posto pacijenata imalo je početno virusno opterećenje > 100.000 kopija/ml, a 39% imalo je broj CD4 stanica < 200 stanica/ml.

Analizom pacijenata s namjerom liječenja (podaci koji su nedostajali i promjena antiretrovirusne terapije (ART) smatrale su se neuspjehom) udio pacijenata s HIV-1 RNK manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml u 48. tjednu liječenja bio 80% odnosno 76% u skupini koja je primala 245 mg tenofoviridizoproksila u usporedbi s 84% odnosno 80% u skupini koja je primala stavudin. U 144. tjednu, udio pacijenata s HIV-1 RNK manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml bio je 71%, odnosno 68% u skupini liječenoj s 245 mg tenofoviridizoproksilom u usporedbi sa 64%, odnosno 63% u skupini liječenoj stavudinom.

Prosječna promjena od početne vrijednosti za HIV-1 RNK i broj CD4 u 48. tjednu liječenja bila je slična u obje terapijske skupine (-3,09 i -3,09 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ u skupini 245 mg tenofoviridizoproksila, odnosno u skupini stavudina). U 144. tjednu liječenja, prosječna je promjena od početne vrijednosti ostala slična u obje terapijske skupine (-3,07 i -3,03 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ u skupini 245 mg tenofoviridizoproksila odnosno u skupini stavudina). Bez obzira na početnu vrijednost HIV-1 RNK i broj CD4, odgovor na liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila bio je konzistentan.

Mutacija K65R pojavila se u pacijenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u nešto višem postotku nego u skupini koja je primala aktivnu kontrolu (2,7% prema 0,7%). U svim je slučajevima otpornost na efavirenz ili lamivudin prethodila ili bila istovremena s razvojem K65R. U skupini koja je primala 245 mg tenofoviridizoproksila 8 pacijenata imalo je HIV koji je izražavao mutaciju K65R, koja se u njih 7 pojavila tijekom prvih 48 tjedana liječenja, a u posljednjeg pacijenta u 96. tjednu. Do 144. tjedna nije zapažen nikakav daljnji razvoj K65R. Jedan pacijent u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil razvio je K70E supstituciju u virusu. Ni genotipske ni fenotipske analize nisu pružile dokaze drugih putova razvoja rezistencije na tenofovir.

Podaci koji se odnose na HBV

HBV antivirusna aktivnost in vitro: *In vitro* antivirusna aktivnost tenofovira protiv virusa HBV analizirana je u staničnoj liniji HepG2 2.2.15. Vrijednosti EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (50% citotoksične koncentracije) > 100 μmol/l.

Rezistencija: Nisu zabilježene mutacije virusa HBV povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil (vidjeti *Klinička djelotvornost i sigurnost*). U staničnim testovima sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtV173L, rtL180M i rtM204I/V povezane s rezistencijom na lamivudin i telbivudin pokazali su za 0,7 do 3,4 puta veću osjetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V i rtM250V povezane s rezistencijom na entekavir pokazali za 0,6 do 6,9 puta veću osjetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtA181V i rtN236T povezane s rezistencijom na adefovir pokazali za 2,9 do 10 puta veću osjetljivost na tenofovir od virusa divljeg tipa. Virus koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ za 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dobrobit od tenofoviridizoproksila u kompenziranoj i dekompenziranoj bolesti pokazala se na temelju viroloških, biokemijskih i seroloških odgovora u odraslih pacijenata s HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim kroničnim hepatitisom B. Liječeni su pacijenti uključivali one koji nisu bili prethodno liječeni, one koji su prethodno bili liječeni lamivudinom ili adefovirdipivoksilom te pacijente koji su na početku liječenja zbog mutacije bili rezistentni na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Dobrobit je također dokazana na temelju histoloških odgovora u kompenziranih pacijenata.

Iskustva kod pacijenata s kompenziranom bolešću jetre tijekom 48 tjedana (ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)

Rezultati dobiveni tijekom 48 tjedana iz dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III u kojima se uspoređivao tenofoviridizoproksil s adefovirdipivoksilom u odraslih pacijenata s kompenziranom bolešću jetre prikazani su u Tablici 3. Ispitivanje GS-US-174-0103 provodilo se s 266 (randomiziranih i liječenih) pacijenata pozitivnih na HBeAg, a ispitivanje GS-US-174-0102 provodilo se s 375 (randomiziranih i liječenih) pacijenata negativnih na HBeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ispitivanja tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil s obzirom na primarnu mjeru ishoda djelotvornosti, a to je bio potpuni odgovor na liječenje (definiran kao razine HBV DNK < 400 kopija/ml i kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj nekroupalnoj ljestvici za najmanje dva boda bez pogoršanja Knodellove fibroze). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom pacijenata s razinom HBV DNK < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj

nekroupalnoj ljestvici za najmanje dva boda bez pogoršanja Knodellove fibroze) u 48. tjednu (vidjeti Tablicu 3 niže).

U ispitivanju GS-US-174-0103 značajno veći udio pacijenata u skupini koja je dobivala tenofovir-dizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu pacijenata koja je dobivala adefovirdipivoksil te je nestanak HBsAg u 48. tjednu (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih pacijenata u 48. tjednu

Parametar	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni)	
	Tenofovir-dizoproksil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoksil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproksil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNK od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNK (%) < 400 kopija /ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normaliziran ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%)				
nestanak HBeAg / serokonverzija	n/p	n/p	22/21	18/18
nestanak HBsAg / serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

^a Potpun odgovor definiran kao razine HBV DNK < 400 kopija/ml i poboljšanje rezultata na Knodellovoj nekroupalnoj ljestvici od najmanje dva boda bez pogoršanja Knodellove fibroze.

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj nekroupalnoj ljestvici od najmanje 2 boda bez pogoršanja Knodellove fibroze.

^c Medijan promjene od početnih vrijednosti HBV DNK jedva da odražava razliku između početne razine HBV DNK i detekcije (LOD) testa.

^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente s ALT-om iznad gornje granice normale na početku ispitivanja.

n/p= nije primjenjivo.

Tenofovir-dizoproksil bio je povezan sa značajno većim udjelom pacijenata u kojih se HBV DNK nije mogao detektirati (< 169 kopija/ml [< 29 IU/ml]; granica mjerljivosti testa na HBV Roche Cobas Taqman) u usporedbi s adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102: 91% odnosno 56% i ispitivanje GS-US-174-0103: 69%, odnosno 9%).

Odgovor na liječenje tenofovir-dizoproksilom bio je usporediv u pacijenata prethodno liječenih nukleozidima (n = 51) i pacijenata koji nisu prethodno bili liječeni nukleozidima (n = 375) te kod pacijenata s normalnom razinom ALT-a (n = 21) i abnormalnom razinom ALT-a (n = 405) na početku, kad su ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 kombinirana. Četrdeset i devet od 51 pacijenata koji je primao nukleozide prethodno je bilo liječeno lamivudinom. U 73% pacijenata koji su primali nukleozide i 69% pacijenata koji prethodno nisu primali nukleozide postigao se potpuni odgovor na liječenje; u 90% pacijenata koji su primali nukleozide i 88% pacijenata koji nisu primali nukleozide

postigla se supresija HBV DNK na razinu od manju od 400 kopija/ml. U svih pacijenata s normalnom početnom razinom ALT-a i 88% pacijenata s abnormalnom početnom razinom ALT-a postigla se supresija HBV DNK na razinu od manju od 400 kopija/ml.

Iskustva nakon 48. tjedna u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103

U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 nakon uzimanja dvostruko slijepe terapije tijekom 48 tjedana (ili 245 mg tenofoviridizoproksil ili 10 mg adefovirdipivoksil) pacijenti su bez prekida liječenja prešli u otvoreno ispitivanje tenofoviridizoproksila. U ispitivanju GS-US-174-0102, 77% pacijenata nastavilo je liječenje tijekom 384 tjedna, dok je u ispitivanju GS-US-174-0103 to učinilo 61% pacijenata. U 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu supresija virusa, i biokemijski i serološki odgovori bili su održani uz nastavak liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti Tablice 4 i 5 niže).

Tablica 4: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg-negativnih pacijenata u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju

Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni)												
Parametar ^a	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125					
Tjedan	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 DNK (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normaliziran ALT^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%)												
nestanak HBeAg / serokonverzija	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
nestanak HBsAg / serokonverzija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1n	0/0	0/0	0/0	0/0k	1/1n	1/1n

^a Temelji se na algoritmu dugoročne ocjene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju bilo kada prije 384. tjedna zbog postizanja protokolom definirane mjere ishoda i oni koji su dovršili 384 tjedna liječenja uključeni su u nazivnik.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksilom nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente s razinom ALT-a iznad GGN na početku ispitivanja.

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja primjene.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k Jedan pacijent u ovoj skupini postao je HBsAg negativan prvi put na kontrolnom pregledu u 240. tjednu i bio je u ispitivanju u vrijeme prestanka prikupljanja podataka. Međutim u tog ispitanika nestanak HBsAg bio je naposljetku potvrđen na sljedećem kontrolnom pregledu.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

ⁿ Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofoviridizoproksilom (KM-tenofoviridizoproksil).

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

n/p = nije primjenjivo

Tablica 5: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg pozitivnih pacijenata u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju

Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni pacijenti)												
Parametar ^a	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg, prebačeni na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90					
Tjedan	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNK (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normaliziran ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
nestanak HBeAg / serokonverzija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
nestanak HBsAg / serokonverzija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Temelji se na algoritmu dugoročne ocjene (LTE analiza) – Pacijenti koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju bilo kada prije 384. tjedna zbog postizanja protokolom definirane mjere ishoda i oni koji su dovršili 384 tjedna liječenja uključeni su u nazivnik.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente s razinom ALT-a iznad GGN na početku ispitivanja.

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^l Prikazani brojevi su kumulativni postoci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofoviridizoproksilom (KM-tenofoviridizoproksil).

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

Spareni podaci biopsije jetre na početku i u 240. tjednu ispitivanja bili su dostupni za 331/489 pacijenata koji su ostali u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 u 240. tjednu (vidjeti Tablicu 6 niže). 95% (225/237) pacijenata bez ciroze na početku i 99% (93/94) pacijenata s cirozom na početku nisu imali nikakve promjene fibroze niti poboljšanje fibroze (Ishakova ljestvica fibroze). Od 94 pacijenata s cirozom na početku (5 - 6 bodova na Ishakovoj ljestvici fibroze), 26% (24) nije imalo nikakve promjene u rezultatu na Ishakovoj ljestvici fibroze, a 72% (68) je imalo regresiju ciroze do 240. tjedna i snižen rezultat na Ishakovoj ljestvici fibroze za najmanje 2 boda.

Tablica 6: Histološki odgovor (%) u kompenziranih HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih ispitanika u 240. tjednu u usporedbi s početnim stanjem

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni pacijenti)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni pacijenti)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebačeni na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebačeni na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populacija koja se koristila za histološku analizu uključila je samo pacijente s dostupnim podacima za biopsiju jetre (podaci nedostaju = isključeni) do 240. tjedna. Odgovor nakon dodavanja emtricitabina bio je isključen (ukupno 17 ispitanika u oba ispitivanja).

^b Poboljšanje na Knodellovoj nekroupalnoj ljestvici za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici za ocjenu fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

Iskustva u pacijenata s HIV istovremenom infekcijom koji su prethodno liječeni lamivudinom

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofoviridizoproksila u odraslih pacijenata s istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, a koji su prethodno dobivali lamivudin (ispitivanje ACTG 5127), srednja vrijednost razine HBV DNK u serumu na početku kod pacijenata randomiziranih u skupini koja je dobivala tenofovir bila je 9,45 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila povezano je s promjenom srednje vrijednosti u razini serumske HBV DNK od početne vrijednosti kod pacijenata za koje postoje 48-tjedni podaci od -5,74 log₁₀ kopija/ml (n = 18). Osim toga, 61% pacijenata imalo je normalnu razinu ALT-a u 48. tjednu.

Iskustva u pacijenata s perzistentnom replikacijom virusa (ispitivanje GS-US-174-0106)

Djelotvornost i sigurnost 245 mg tenofoviridizoproksila ili 245 mg tenofoviridizoproksila u kombinaciji s 200 mg emtricitabina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanju GS-US-174-0106) u HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih odraslih pacijenata koji su imali perzistentnu viremiju (HBV DNK ≥ 1000 kopija/ml) za vrijeme terapije s 10 mg adefovirdipivoksila tijekom više od 24 tjedna. Na početku je 57% pacijenata randomizirano na tenofoviridizoproksil nasuprot 60% pacijenata randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu liječenje tenofoviridizoproksilom rezultiralo je u 66% pacijenata (35/53) s HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) nasuprot 69% (36/52) pacijenata liječenih emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom ($p = 0,672$). Dodatno je 55% (29/53) pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom imalo razine HBV DNK koje nije bilo moguće detektirati (< 169 kopija/ml [< 29 IU/ml]); limit kvantifikacije testa na HBV Roche Cobas TaqMan) nasuprot 60% (31/52) pacijenata liječenih emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom ($p = 0,504$). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom u pacijenata zaraženih samo HBV su u tijeku.

Iskustva u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre u 48. tjednu (ispitivanje GS-US-174-0108)

Ispitivanje GS-US-174-0108 je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksila ($n = 45$), emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom ($n = 45$) i entekavira ($n = 22$) u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofoviridizoproksilom, pacijenti su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNK od 5,8 \log_{10} kopija/ml i srednju vrijednost serumskog ALT-a 61 IU/l na početku. Četrdeset i dva posto (19/45) pacijenata prethodno su primali lamivudin tijekom najmanje 6 mjeseci, a 20% (9/45) pacijenata prethodno je bilo liječeno adefovirdipivoksilom i 9 od 45 pacijenata (20%) imalo je na početku rezistenciju na lamivudin i/ili na adefovirdipivoksil zbog mutacije. Ko-primarne mjere ishoda za sigurnost bile su prekid liječenja zbog nuspojave i potvrđenog porasta kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl ili potvrđeni fosfat u serumu < 2 mg/dl.

U pacijentima čiji je CPT rezultat ≤ 9 , 74% (29/39) skupine koja je liječena tenofoviridizoproksilom i 94% (33/35) skupine liječene emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom postiglo je HBV DNK od < 400 kopija/ml nakon 48 tjedana liječenja.

Ukupno gledano, podaci dobiveni iz ovog ispitivanja previše su ograničeni da bi se iz njih mogao izvući konačni zaključak o usporedbi emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom nasuprot tenofoviridizoproksila (vidjeti Tablicu 7 niže).

Tablica 7: Parametri sigurnosti i djelotvornosti u dekompenziranih pacijenata u 48. tjednu

Parametar	Ispitivanje 174-0108		
	Tenofoviridizoproksil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridizoproksil 245 mg ($n = 45$)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) $n = 22$
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)

Parametar	Ispitivanje 174-0108		
	Tenofovir dizoproksil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir dizoproksil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n = 22
HBV DNK n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Srednja promjena CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja promjena MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-vrijednost za usporedbu skupina koje primaju kombinirane lijekove koji sadrže tenofovir naspram skupine na entekaviru = 0,622.

^b p-vrijednost za usporedbu skupina koje primaju kombinirane lijekove koji sadrže tenofovir nasuprot skupine na entekaviru = 1,000.

Iskustva nakon 48 tjedana u ispitivanju GS-US-174-0108

Analiza podataka o ispitanicima koji nisu dovršili ispitivanje/promjeni terapije = neuspjeh, pokazala je da su 50% (21/42) ispitanika koji su primali tenofovir dizoproksil, 76% (28/37) ispitanika koji su primali emtricitabin i tenofovir dizoproksil i 52% (11/21) ispitanika koji su primali entekavir postigli HBV DNK < 400 kopija/ml u 168. tjednu.

Iskustva u pacijenata s HBV-om rezistentnim na lamivudin u 240. tjednu (ispitivanje GS-US-174-0121)

Djelotvornost i sigurnost 245 mg tenofovir dizoproksila procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju GS-US-174-0121 u HBeAg-pozitivnih pacijenata i HBeAg-negativnih pacijenata (n = 280) s kompenziranom bolešću jetre, viremijom (HBV DNK ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petoro pacijenata na početku imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirom. Stotinu četrdeset jedan i 139 odraslih ispitanika bili su randomizirani u skupinu koja je bila liječena tenofovir dizoproksil, odnosno u skupinu koja je bila liječena emtricitabinom i tenofovir dizoproksil. Početni demografski podaci bili su slični između dviju skupina liječenja: na početku je 52,5% ispitanika bilo HBeAg-negativno, 47,5% bilo HBeAg-pozitivno, srednja razina HBV DNK-a bila je 6,5 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83%) ispitanika randomiziranogih za tenofovir dizoproksil imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml, a 51 od 79 (65%) ispitanika imalo je normalizaciju ALT-a. Nakon 240 tjedana liječenja emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom, 115 od 139 (83%) ispitanika imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml, a 59 od 83 (71%) ispitanika imalo je normalizaciju ALT-a. Među HBeAg-pozitivnih ispitanika randomiziranih za tenofovir dizoproksil, 16 od 65 (25%) ispitanika imalo je nestanak HBeAg, a 8 od 65 (12%) ispitanika imalo je anti-HBe serokonverziju kroz 240 tjedana. Među HBeAg-pozitivnih ispitanika randomiziranih za emtricitabin i tenofovir dizoproksil, 13 od 68 (19%) ispitanika imalo je nestanak HBeAg, a 7 od 68 (10%) ispitanika imalo je anti-HBe serokonverziju kroz 240 tjedana. Dva ispitanika randomizirana za tenofovir dizoproksil imala su nestanak HbeAg do 240. tjedna, ali ne i serokonverziju na anti-HBs. Pet ispitanika randomiziranih za emtricitabin i tenofovir dizoproksil imalo je nestanak HbsAg, s time da su 2 od tih 5 ispitanika imala serokonverziju na anti-HBs.

Klinička rezistencija

U 426 HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n = 250) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 176) pacijenata početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom procjenjivala se promjena u genotipu HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procjene genotipa provedene u svih pacijenata s vrijednostima HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofoviridizoproksilom pokazale su da se nisu razvile mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U 215 HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) pacijenata početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja adefovirdipivoksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom procjenjivala se promjena u genotipu HBV polimeraze od početnih rezultata. Procjene genotipa provedene u svih pacijenata s vrijednostima HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofoviridizoproksilom pokazale su da se nisu razvile mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0108, 45 pacijenata (uključujući 9 pacijenata s mutacijom za rezistenciju na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil na početku) primalo je tenofoviridizoproksil do 168 tjedana. Podaci o genotipu iz sparenih početnih rezultata te HBV izolata tijekom liječenja bili su dostupni za 6/8 pacijenata s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu. U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil. Nakon 48. tjedna genotipska analiza provedena je za 5 ispitanika u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. U nijednom ispitaniku nije zabilježena nikakva supstitucija aminokiselina povezana s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0121, 141 pacijent sa supstitucijama rezistencije na lamivudin na početku ispitivanja primao je tenofoviridizoproksil do 240 tjedana. Kumulativno, 4 pacijenta na TDF-u imala su viremijsku epizodu (HBV DNK > 400 kopija/ml) u posljednjoj vremenskoj točki. Za 2 od ta 4 pacijenta bili su dostupni sekvencijski podaci iz sparenih početnih rezultata te HBV izolata tijekom liječenja. U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0115), 52 pacijenata (uključujući 6 pacijenata s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo primalo tenofoviridizoproksil do 72 tjedna, a potom je 51/52 pacijenta prebačeno na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksil (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih pacijenata s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu (n = 6), 72. tjednu (n = 5), 96. tjednu (n = 4), 144. tjednu (n = 2) i 192. tjednu (n = 3). Pedeset četiri pacijenta (uključujući 2 pacijenta s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo liječeno placebom 72 tjedna, nakon čega je 52/54 pacijenta liječeno tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih pacijenata s HBV DNK > 400 kopija/ml u 96. tjednu (n = 17), 144. tjednu (n = 7) i 192. tjednu (n = 8). U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih pacijenata zaraženih virusom HIV-1, u dobi od 12 do 18 godina starosti, primali su tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoprosila u usporedbi s placebom na temelju razina HIV-1 RNK u plazmi u 24. tjednu. Međutim, korist se očekuje u adolescentskoj populaciji na temelju ekstrapolacije rezultata za odrasle i usporedivih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2).

U pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom ili placebom, srednja vrijednost BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice iznosila je -1,004 i -0,809, a srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela bila je -0,866 i -0,584 na početku ispitivanja. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepo faze) bile su -0,215 i -0,165 u BMD Z-rezultatu lumbalne kralježnice te -0,254 i -

0,179 u ukupnom BMD Z-rezultatu cijelog tijela za skupine koje su primale tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil i jedan adolescent iz skupine koja je primala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u lumbalnoj kralježnici (definiran kao gubitak > 4%). U 28 pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil tijekom 96 tjedana, BMD Z-rezultati su se snizili za -0,341 za lumbalnu kralježnicu i -0,458 za cijelo tijelo.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 97 prethodno liječenih pacijenata u dobi od 2 do < 12 godina sa stabilnom virološkom supresijom koji su prethodno bili liječeni režimima koji su sadržavali stavudin ili zidovudin bilo je randomizirano u skupine kojima se stavudin ili zidovudin zamijenio tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83% pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom i 92% pacijenata u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopija/ml. Na razliku u udjelu pacijenata u kojih se zadržalo < 400 kopija/ml u 48. tjednu uglavnom je utjecao veći broj prekida liječenja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91% pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom i 94% pacijenata u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopija/ml u 48. tjednu.

U pedijatrijskih pacijenata zabilježena su sniženja BMD-a. Srednja vrijednost BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice u pacijenata koji su bili liječeni tenofoviridizoproksilom na početku je iznosila -1,034, a u liječenih stavudinom ili zidovudinom -0,498, dok je srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela u liječenih tenofoviridizoproksilom iznosila -0,471, a u liječenih stavudinom ili zidovudinom -0,386. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (na kraju randomizirane faze) iznosile su 0,032 odnosno 0,087 u BMD Z-rezultatu lumbalne kralježnice i -0,184 odnosno -0,027 u BMD Z-rezultatu cijelog tijela u skupinama liječenima tenofoviridizoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom nego u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Jedan ispitanik liječen tenofoviridizoproksilom imao je značajno (> 4%) smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice u 48. tjednu, dok to nije opaženo niti u jednog ispitanika liječenog stavudinom ili zidovudinom. BMD Z-rezultat opao je za -0,012 u lumbalnoj kralježnici te za -0,338 u cijelom tijelu u 64 ispitanika koji su bili liječeni tenofoviridizoproksilom tijekom 96 tjedana. BMD Z-rezultat nije bio prilagođen za tjelesnu visinu i težinu.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) izloženih tenofoviridizoproksilu prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofoviridizoproksilom (medijan izloženosti tenofoviridizoproksilu iznosio je 331 tjedan).

Kronični hepatitis: U ispitivanju GS-US-174-0115, 106 HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih pacijenata u dobi od 12 do < 18 godina s kroničnom HBV-infekcijom [HBV DNK \geq 105 kopija/ml, povišeni ALT (\geq 2 x ULN) u serumu ili povišene razine ALT-a u serumu u prethodna 24 mjeseca] bilo je liječeno tenofoviridizoproksilom od 245 mg (n = 52) ili je primalo placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofoviridizoproksilom, ali su mogli primati režime na bazi interferona (> 6 mjeseci prije probira) ili neku drugu peroralnu terapiju nukleozidima/nukleotidima za HBV koja nije sadržavala tenofoviridizoproksil (> 16 tjedana prije probira). U 72. tjednu, ukupno je 88% (46/52) pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom i 0% (0/54) pacijenata u skupini liječenoj placebo imalo HBV DNK < 400 kopija/ml. U 74% (26/35) pacijenata u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom ALT se normalizirao u 72. tjednu u usporedbi s 31% (13/42) onih u skupini koja je primala placebo. Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom bio je usporediv u pacijenata koji prethodno nisu (n = 20) i onih koji jesu (n = 32) primali nukleoz(t)idne lijekove, uključujući pacijente rezistentne na lamivudin (n = 6). Devedeset pet posto pacijenata koji nisu prethodno primali nukleoz(t)idne lijekove, 84% pacijenata koji su primali nukleoz(t)idne lijekove i 83% pacijenata rezistentnih na lamivudin postiglo je HBV DNK < 400 kopija/ml u 72. tjednu.

Trideset i jedan od 32 pacijenata koji su prije primali nukleoz(t)idne lijekove primalo je i lamivudin. U 72. tjednu, 96% (27/28) imunološki aktivnih pacijenata (HBV DNK \geq 105 kopija/ml, ALT u serumu $>$ 1,5 x GGN) u skupini liječenoj tenofovir dizoproksil fumaratom i 0% (0/32) pacijenata u skupini koja je primala placebo imalo je HBV DNK $<$ 400 kopija/ml. Sedamdeset pet posto (21/28) imunološki aktivnih pacijenata u skupini liječenoj tenofovir dizoproksilom imalo je normalnu vrijednost ALT-a u 72. tjednu u usporedbi s 34% (11/32) onih u skupini liječenoj placebom.

Nakon 72 tjedna slijepog, randomiziranog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofovir dizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 72 tjedna, održana je virološka supresija u pacijenata koji su primali dvostruko slijepo tenofovir dizoproksil nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje tenofovir dizoproksilom (skupina tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil): 86,5% (45/52) pacijenata u skupini tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil imalo je HBV DNK $<$ 400 kopija/ml u 192. tjednu. Kod pacijenata koji su primali placebo tijekom dvostruko slijepog perioda, udio pacijenata s HBV DNK $<$ 400 kopija/ml naglo je porastao nakon što su počeli otvoreno liječenje tenofovir dizoproksilom (skupina PLB-tenofovir dizoproksil): 74,1% (40/54) pacijenata u skupini PLB-tenofovir dizoproksil imalo je HBV DNK $<$ 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupini tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil udio pacijenata s normaliziranom razinom ALT-a u 192. tjednu bio je 75,8% (25/33) kod onih koji su na početku bili HBeAg pozitivni, te 100,0% (2 od 2 pacijenta) kod onih koji su na početku bili HBeAg negativni. Sličan postotak pacijenata u skupinama tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil i PLB-tenofovir dizoproksil (37,5% odnosno 41,7%) imalo je anti-HBe serokonverziju do 192. tjedna.

Podaci ispitivanja GS-US-174-0115 o mineralnoj gustoći kostiju (BMD, engl. Bone Mineral Density) prikazani su u Tablici 8:

Tablica 8: Procjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 72. i 192. tjednu

	Na početku		72. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kralježnice	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kralježnice u odnosu na početak	NP	NP	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Srednja vrijednost BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	NP	NP	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6% ^b	NP	NP	1,9% (1 pacijent)	0%	3,8% (2 pacijenta)	3,7% (2 pacijenta)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6% ^b	NP	NP	0%	0%	0%	1,9% (1 pacijent)

	Na početku		72. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice u %	NP	NP	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a cijelog tijela u %	NP	NP	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NP = Nije primjenjivo

^a BMD Z-rezultat nije prilagođen za tjelesnu visinu i težinu

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tenofovir disoproksil Zentiva u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s HIV-om i kroničnim hepatitisom B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tenofovir-dizoproksil je ester topljiv u vodi, predlijeak koji se *in vivo* brzo pretvara u tenofovir i formaldehid.

Tenofovir se unutar stanica pretvara u tenofovir monofosfat i djelatnu tvar, tenofovir-difosfat.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tenofovir-dizoproksila u pacijenata zaraženih HIV-om, tenofovir-dizoproksil se brzo apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovir-dizoproksila uz obrok u HIV-om zaraženih pacijenata rezultirala je srednjim vrijednostima (% koeficijenta varijacije, CV) C_{max} i tenofovira od 326 (36,6%) ng/ml, AUC od 3324 (41,2%) ng·h/ml i C_{min} od 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksimalne se koncentracije tenofovira zapažaju u serumu unutar jednog sata nakon doziranja natašte te unutar dva sata kada se uzima s hranom. Oralna bioraspodjeljivost tenofovira iz tenofovir-dizoproksila u pacijenata natašte bila je približno 25%. Primjena tenofovir-dizoproksila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspodjeljivost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40%, a C_{max} za približno 14%. Nakon prve doze tenofovir-dizoproksila primijenjene nahranjenim bolesnicima, medijan C_{max} u serumu kretao se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofovir-dizoproksila s laganim obrokom nije imala značajan učinak na farmakokinetiku tenofovira.

Distribucija

Nakon intravenske primjene procijenjeno je da je volumen distribucije tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže bio približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene tenofovir-dizoproksila, tenofovir se raspodjeljuje u većinu tkiva, kod čega su najveće koncentracije u bubrezima, jetri i sadržaju crijeva (neklinička ispitivanja). *In vitro* vezanje tenofovira za proteine plazme ili serumabilo je manje od 0,7% odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja dokazala su da ni tenofovir-dizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Štoviše, u koncentracijama koje su znatno više (približno 300 puta) od onih koje su opažene *in vivo*, tenofovir nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijekova koji se odvija posredstvom bilo kojeg od glavnih humanih izooblika enzima CYP450 uključenih u biotransformaciju lijekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ili CYP1A1/2). U koncentraciji od 100 µmol/l, tenofovir-dizoproksil nije imao učinka ni na koji od izooblika enzima CYP450, osim na CYP1A1/2, gdje je zapaženo malo (6%), ali statistički značajno smanjenje metabolizma supstrata CYP1A1/2. Na temelju tih podataka ne postoji vjerojatnost da će nastupiti klinički značajne interakcije koje uključuju tenofovir-dizoproksil i lijekove koji se metaboliziraju pomoću CYP450.

Eliminacija

Tenofovir se prvenstveno izlučuje putem bubrega, filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70 - 80% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Pravidni klirens tenofovira je procijenjen da iznosi približno 230 ml/h/kg (približno 300 ml/min). Bubrežni klirens je procijenjen da iznosi otprilike 160 ml/h/kg (približno 210 ml/min), što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primjene, tepoluvijek eliminacije tenofovira iznosi približno 12 - 18 sati.

Ispitivanja su utvrdila da je put aktivnog tubularnog izlučivanja tenofovira utičeu proksimalne tubularne stanice putem humanih transportnog aniona (hOAT) 1 i 3 i izvire u mokraću putem proteina 4 (engl. *multidrug resistant protein 4*, MRP 4) višestruko rezistentnim na lijekove.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tenofovira je nezavisna od doze tenofovirdizoproksila u rasponu doza od 75 do 600 mg i nije pod utjecajem ponovljenih doza bilo koje jačine.

Dob

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba (starijih od 65 godina).

Spol

Ograničeni podaci farmakokinetički u žena ne ukazuju na veće učinke vezane uz spol.

Etnička pripadnost

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u skupinama različite etničke pripadnosti.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u 8 adolescentnih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 12 do 18 godina) s tjelesnom težinom ≥ 35 kg. Srednja vrijednost (\pm SD) C_{\max} i AUC_{τ} iznosi $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Izloženost tenofoviru postignuta u adolescentnih pacijenata koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoproksil od 245 mg jedanput na dan.

Kronični hepatitis B: Izloženost tenofoviru u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata zaraženih HBV-om (u dobi od 12 do < 18 godina) koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg jedanput na dan.

Farmakokinetička ispitivanja s tabletama tenofovirdizoproksila od 245 mg nisu provedena u djece mlađe od 12 godina ili s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a ni virusom HBV-om, s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega, definirane prema početnoj vrijednosti klirensa kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je $\text{CrCl} > 80$ ml/min; blago oštećenje kod $\text{CrCl} = 50 - 79$ ml/min; umjereno oštećenje kod $\text{CrCl} = 30 - 49$ ml/min i teško oštećenje kod $\text{CrCl} = 10 - 29$ ml/min). U usporedbi s pacijentima s normalnom funkcijom bubrega, srednja se vrijednost (% koeficijenta varijacije) izloženosti tenofoviru povećala se s 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u ispitanika s CrCl iznosio > 80 ml/min na 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Očekuje se da će preporukedoziranja u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, uz povećane intervale doziranja, rezultirati višim vršnim plazmatskim koncentracijama i nižim razinama C_{\min} u pacijenata s oštećenjem

funkcije bubrega u usporedbi s pacijentima s normalnom funkcijom bubrega. Nisu poznate kliničke implikacije toga.

U pacijenata s bolešću bubrega u završnoj fazi ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$) kojima je bila potrebna hemodijaliza, koncentracije tenofovira između dijaliza znatno su se povećale tijekom 48 sati i dosegle srednju vrijednost C_{max} od 1032 ng/ml i srednju vrijednost $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ od 42 857 ng·h/ml.

Preporučuje se prilagoditi interval doziranja za dozu od 245 mg tenofoviridizoproksila u odraslih pacijenata s klirensom kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$ ili u pacijenata koji su već imaju bolest bubrega u završnoj fazi i trebaju dijalizu (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u pacijenata s klirensom kreatinina $< 10 \text{ ml/min}$ koji nisu na hemodijalizi te u pacijenata s ESRD-om koji se liječe peritonealnom dijalizom ili drugim oblicima dijalize.

Farmakokinetika tenofovira u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Budući da nema dostupnih podataka nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza tenofoviridizoproksila od 245 mg primijenjena je odraslim pacijentima bez infekcije HIV-om, bez infekcije HBV-om, koji su imali različit stupanj oštećenja funkcije jetre definiran prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. U normalnih ispitanika srednje vrijednosti (% CV) C_{max} i $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8%) ng/ml odnosno 2050 (50,8%) ng·h/ml u ispitanika, u usporedbi s 289 (46,0%) ng/ml i 2310 (43,5%) ng·h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te 305 (24,8%) ng/ml i 2740 (44,0%) ng·h/ml u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Unutarstanična farmakokinetika

U neproliferirajućih humanih mononuklearnih stanicama periferne krvi (MSPK) utvrđeno je da je poluvijek tenofovira oko 50 sati, a poluvijek u fitohemaglutinin stimuliranom MSPK-u iznosi oko 10 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena na štakorima, psima i majmunima pri razinama ekspozicije većima ili jednakima kliničkim razinama ekspozicije te s mogućim značajem za kliničku primjenu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (BMD) (kod štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (za ≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koj je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdanе rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (engl. *unscheduled DNA synthesis*, UDS; test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleusnom testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoći ni fetalne parametre. Ipak, tenofoviridizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnima za majku.

Djelatna tvar tenofoviridizoproksilfosfat i njegovi glavni transformacijski produkti nisu razgradivi u okolišu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
povidon
magnezijev stearat

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
titanijev dioksid
triacetin
boja *Indigo Carmine Aluminium lake*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 60 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnim pokrovom (s aluminijskom folijom).
Boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i silikagel kao sredstvo za sušenje (u spremniku).

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Otvorite bocu tako da potisnete zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet osigurati će da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva adolescentnim pacijentima dobiju edukacijski paket za liječnike, koji će sadržavati sažetak opisa svojstava lijeka i odgovarajuću edukacijsku brošuru, kako je opisano niže:

- Edukacijsku brošuru za adolescente s HIV-om
- Edukacijsku brošuru za adolescente s HBV-om

Edukacijske brošure za adolescente s HIV-om i HBV-om trebaju sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Da se za liječenje adolescentnih pacijenata preporučuje multidisciplinarni pristup.
- Da u pacijenata zaraženih HIV-om i HBV-om postoji povećan rizik od bubrežne bolesti povezan s primjenom lijekova koji sadrže tenofoviridizoproksil, kao što je Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Da se Tenofovir disoproxil Zentiva ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.
- Da primjenu lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva treba izbjegavati kod istovremene ili nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova. Ako se Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje s nefrotoksičnim lijekovima, bubrežnu funkciju treba pažljivo nadzirati prema preporučenom rasporedu.
- Da pacijentima treba odrediti početnu funkciju bubrega prije početka terapije lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Važnost redovitog praćenja funkcije bubrega tijekom terapije lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Preporučeni raspored praćenja funkcije bubrega s obzirom na prisutnost ili odsutnost dodatnih čimbenika rizika za oštećenje funkcije bubrega.
- Da ako se u bilo kojeg adolescentnog pacijenta koji prima tenofoviridizoproksil potvrdi da je fosfat u serumu $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega unutar jednoga tjedna.
Ako se otkriju ili se sumnja na abnormalnosti bubrega, potrebno dobiti stručno mišljenje nefrologa da bi se razmotrio prekid liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva. Prekid liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.
- Da Tenofovir disoproxil Zentiva može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju, a učinci promjene mineralne gustoće kostiju povezani s lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma u adolescentnih pacijenata za sada nisu poznati.
- Ako se otkriju ili osumnja na abnormalnosti kostiju, da onda treba potražiti stručno mišljenje endokrinologa i/ili nefrologa.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica boce i kutija

1. NAZIV LIJEKA

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obložene tablete
tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfosfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Upotrijebiti unutar 60 dana nakon prvog otvaranja. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Datum otvaranja: [samo vanjsko pakiranje]

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1127/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tenofovir disoproxil Zentiva [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: [samo vanjsko pakiranje]
SN: [samo vanjsko pakiranje]
NN: [samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obložene tablete Tenofovirdizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Kako uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je Tenofovir disoproxil Zentiva propisan Vašem djetetu, molimo obratite pozornost da se sve informacije u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju umjesto „Vi” čitajte „Vaše dijete”).

1. Što je Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi

Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži djelatnu tvar tenofovirdizoproksil. Ta djelatna tvar je antiretrovirusni odnosno antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV-ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze, općenito poznat kao NRTI idjeluje tako da ometa normalan rad enzima (kod HIV-a reverzne transkriptaze; a kod HBV-a DNK polimeraze) koji su tim virusima neophodni za umnožavanje. Kod HIV -a, Tenofovir disoproxil Zentiva se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Tenofovir disoproxil Zentiva je lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Tablete su pogodne u:

- **odraslih**
- **adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina koji su već bili liječeni drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni jer se razvila otpornost ili koji su prouzročili nuspojave.**

Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje se i za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Tablete su pogodne u:

- **odraslih**
- **adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina.**

Da biste se liječili lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva zbog infekcije HBV-om, ne morate biti zaraženi HIV-om.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV -a. Tijekom uzimanja lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva može doći do razvoja infekcije i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.

Isto tako možete HIV ili HBV prenijeti na druge pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako biste izbjegli inficiranje drugih osoba

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva

- ako ste alergični na tenofovir, tenofovirdizoproksilfosfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se ovo odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite liječnika i nemojte uzeti lijek Tenofovir disoproxil Zentiva.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Pazite da ne zarazite druge osobe.** HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Tenofovir disoproxil Zentiva ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge seksualnim kontaktom ili kontaminacijom krvlju. Da biste to izbjegli, morate i dalje poduzimati mjere opreza.
- **Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako ste imali bolest bubrega ili ako su testovi pretrage ukazivali na probleme s bubrezima.** Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se davati adolescentima s već postojećim bubrežnim tegobama. Prije početka liječenja, liječnik će možda zatražiti krvne pretrage kako bi ocijenio rad bubrega. Tenofovir disoproxil Zentiva može utjecati na bubrege za vrijeme liječenja. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja Vaših bubrega. Ako ste odrasla osoba, liječnik će Vam možda savjetovati da rjeđe uzimate tablete. Nemojte snižavati propisanu dozu, osim ako Vam je tako rekao liječnik.

Tenofovir disoproxil Zentiva se obično ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege (pogledajte dio 'Drugi lijekovi i Tenofovir disoproxil Zentiva'). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će Vam jednom tjedno pratiti funkciju bubrega.

- **Tegobe s kostima.** U nekih odraslih pacijenata s HIV om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se zove osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom dovoda krvi u kost). Između ostalih, neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano kretanje. Ako opazite primijetite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

Poteškoće s kostima (koje katkada završe prijelomima) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4. 'Moguće nuspojave').

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Pacijenti s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, liječnik će pažljivo razmisliti o najboljem liječenju za Vas. Ako ste imali bolest jetre ili infekciju kroničnog hepatitisa B, liječnik će možda provesti krvne pretrage kako bi mogao pomno pratiti funkciju jetre.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako imate uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i imate neku infekciju, u Vas se mogunakon započinjanja liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav Vašega tijela bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što započnete uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Poredoportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo organizma) može se dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se prema trupu tijela, palpitacije tremora ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.** Tenofovir disoproxil Zentiva nije ispitan u pacijenata starijih od 65 godina. Imate li više od 65 godina, a propisali su Vam lijek Tenofovir disoproxil Zentiva, liječnik će Vas pažljivo pratiti.

Djeca i adolescenti

Tenofovir disoproxil Zentiva pogodan je za:

- **adolescente zaražene virusom HIV-1, u dobi od 12 do manje od 18 godina i imaju tjelesnu težinu od najmanje 35 kg i već su bili liječnici drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistancije ili su prouzročili nuspojave**
- **adolescente zaražene virusom HBV-a, u dobi od 12 do manje od 18 godina i imaju tjelesnu težinu od najmanje 35 kg**

Tenofovir disoproxil Zentiva nije pogodan za sljedeće skupine:

- **nije pogodan za djecu zaraženu virusom HIV-1 mlađu od 12 godina**
- **nije pogodan za djecu zaraženu virusom HBV-a mlađu od 12 godina**

Za doziranje pogledajte dio 3. 'Kako uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva'.

Drugi lijekovi i Tenofovir disoproxil Zentiva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako ste istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om, **nemojte prestati uzimati lijekove protiv HIV-a** koje Vam je propisao liječnik kada započnete terapiju lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Nemojte uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva** ako već uzimate druge lijekove koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid. Nemojte istovremeno uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva i lijekove koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).
- **Vrlo je važno da obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove koji mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
 - amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
 - foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
 - interleukin-2 (za liječenje raka)
 - adefovirdipivoksil (za HBV)
 - takrolimus (za potiskivanje imunološkog sustava)
 - nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL, za ublažavanje bolova u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanjem lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofoviridizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama tenofovira i didanozina.

- **Važno je i da obavijestite svog liječnika** ako uzimate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir za liječenje hepatitisa C.

Tenofovir disoproxil Zentiva s hranom i pićem

Uzimajte Tenofovir disoproxil Zentiva s hranom (na primjer, uz obrok ili užinu).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Tenofovir disoproxil Zentiva ne smijete uzimati tijekom trudnoće**, osim ako o tome niste izričito razgovarali s liječnikom. Nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva u trudnica pa se on obično ne koristi osim ako to nije apsolutno potrebno.
- **Pokušajte spriječiti trudnoću** tijekom liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva. Morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije kako biste spriječili trudnoću.
- **Ako zatrudnite** ili planirate trudnoću, obratite se liječniku kojiće vam objasniti koje su moguće koristi i rizici antiretrovirusne terapije za Vas i Vaše dijete.
- **Ako ste uzimali lijek Tenofovir disoproxil Zentiva** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje krvnih i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-je prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.
- **Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva.** Djelatna tvar iz ovog lijeka prelaze u majčino mlijeko.
- Ako ste žena koja je zaražena HIV-om ili HBV-om, nemojte dojiti kako biste izbjegli mogućnost da virus u majčinom mlijeku prijeđe virus na dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tenofovir disoproxil Zentiva može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl** niti raditi s alatima ili strojevima.

Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži laktozu hidrat

Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

- **Odrasli: jedna tableta svaki dan s hranom** (na primjer, s obrokom ili užinom).
- **Adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina tjelesne težine od najmanje 35 kg:** jedna tableta svaki dan s hranom (na primjer, s obrokom ili užinom).

Ako imate posebnih poteškoća s gutanjem, tabletu možete smrviti vrhom žlice. Prašak onda pomiješajte s oko 100 ml (pola čaše) vode, soka od naranče ili soka od grožđa pa odmah popijte.

- **Uvijek uzimate onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.
- **Ako ste odrasla osoba i imate tegobe s bubrežima,** možda će Vas liječnik uputiti da rjeđe uzimate Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Ako ste inficirani HBV-om, Vaš liječnik Vas može uputiti na testiranje infekcije HIV-om kako bi se utvrdilo jeste li istodobno zaraženi i HBV-om i HIV-om.

Pročitajte upute o lijeku drugih antiretrovirusnih lijekova, u kojima se nalaze smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako uzmete više lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše Tenofovir disoproxil Zentiva tableta, možete imati povećan rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4. 'Moguće nuspojave'). Obratite se svom liječniku ili najbližoj hitnoj službi po savjet. Sa sobom ponesite bočicu s tabletama kako bi lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Tenofovir disoproxil Zentiva

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ako propustite dozu lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ste je trebali uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada je obično uzimate, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ste je trebali uzeti, zaboravite na dozu koju ste propustili. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što se uzeli lijek Tenofovir disoproxil Zentiva, uzmite drugu tabletu. Drugu tabletu ne morate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju lijeka Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ako prestanete uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte prestati uzimati Tenofovir disoproxil Zentiva bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti učinkovitost terapije koju Vam je preporučio liječnik.

Ako imate hepatitis B ili istodobno i HIV infekciju i hepatitis B, vrlo je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Neki su pacijenti imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja lijekom Tenofovir disoproxil Zentiva. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre prekid liječenja preporučuje jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa.

- Razgovarajte s liječnikom prije nego što iz bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva, osobito ako primijetite neke nuspojave ili dobijete neku drugu bolest.
- Liječnika odmah obavijestite o novim ili neuobičajenim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se svom liječniku prije nego ponovno počnete uzimati Tenofovir disoproxil Zentiva tablete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i sa samim lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će provjeravati te promjene.

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite svog liječnika

Laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je rijetka (može se javiti u do 1 na 1000 osoba), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:

- duboko, brzo disanje
- omamljenost
- mučnina, povraćanje i bol u trbuhu

Ukoliko sumnjate da možda imate **laktacidozu, odmah se javite svom liječniku.**

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 pacijenata):

- **bol u trbuhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 pacijenata):

- upala bubrega, prekomjerno **mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bolovi u leđima** uzrokovana tegobama s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega
- omekšavanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad s posljedičnim prijelomom kostiju), do kojega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula
- **masna jetra**

Ako mislite da možda imate neku od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite svog liječnika.

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- povraćanje
- mučnina
- omaglica
- osip
- slabost

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u trbuhu
- umor

- nadutost
- vjetrovi

Pretrage također mogu pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad s posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastupiti zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tenofovir disoproxil Zentiva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Upotrijebiti unutar 60 dana od prvog otvaranja. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži

- Djelatna tvar je tenofovir. Jedna tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfosfata).
 - Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, povidon, magnezijev stearat.
- Film ovojnica: laktoza hidrat, hipromeloza, titanijev dioksid, triacetin, boja *indigo karmin aluminium lake*.

Kako Tenofovir disoproxil Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obložene tablete su ovalne, svijetlo plave, filmom obložene tablete, dimenzija približno 17,2 mm x 8,2 mm.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i 3 boce s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otvorite bocu tako da potisnete zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

U svakoj se boci nalazi silikagel kao sredstvo za sušenje, koje se mora držati u boci radi zaštite tableta. Silikagel se nalazi u posebnom spremniku i ne smije se progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

Proizvođač

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

ili

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.