

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 214,5 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Hosszúak alakú, világoskék színű, kb. 17,2 x 8,2 mm méretű filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

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

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

A Tenofovir disoproxil Zentiva HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 12 - <18 éves serdülők kezelésére is javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Tenofovir disoproxil Zentiva olyan felnőttek krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az aktív vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz-szintjük (ALAT) és szövettanilag igazolt aktív májgyulladásuk és/vagy fibrosisuk van (lásd 5.1 pont).
- igazolt a lamivudinrezisztens hepatitis B vírus jelenléte (lásd 4.8 és 5.1 pont)
- májbetegsége dekompenzált (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A Tenofovir disoproxil Zentiva olyan 12 és < 18 év közötti serdülők krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az immunológiai szempontból aktív betegség jelenléte, azaz az aktív vírusreplikáció és a tartósan emelkedett szérum ALAT-szint vagy a szövettanilag igazolt közepes-súlyos gyulladás és/vagy fibrosis. A gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B

12 – <18 éves korú, ≥ 35 kg testsúlyú felnőttek és serdülők

A javasolt Tenofovir disoproxil Zentiva adag HIV-fertőzés vagy krónikus hepatitis B kezelésére *per-os* naponta egyszer 245 mg (egy tablettát), étkezés közben.

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Csökkentett adagban a tenofovirt (a Tenofovir disoproxil Zentiva hatóanyaga) HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegekénél is alkalmazzák. A Tenofovir disoproxil Zentiva csak 245 mg-os filmtabletta formájában kapható, 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegekénél történő alkalmazásra nem alkalmas. Ellenőrizni kell az egyébként rendelkezésre álló kezelésre alkalmas készítményeket.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött gyermekek, valamint krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Krónikus hepatitis B

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

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

Kihagyott adag

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

Ha a Tenofovir disoproxil Zentiva bevétele után 1 órán belül a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Tenofovir disoproxil Zentiva bevitelét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Vesekárosodás

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

Felnőttek

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre közepes-vagy súlyosfokú vesekárosodásban (kreatininclearance < 50 ml/min) szenvedő felnőtt betegek esetén, továbbá a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó adatok enyhefokú vesekárosodásban (kreatininclearance: 50-80 ml/min) szenvedő betegek esetén még nem kerültek kiértékelésre. Ezért a tenofovir-dizoproxilt a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat.

Enyhefokú vesekárosodás (kreatininclearance: 50-80 ml/min)

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

Közepesfokú vesekárosodás (kreatininclearance: 30-49 ml/min)

Amennyiben alacsonyabb adag alkalmazása nem lehetséges, elnyújtott dózisintervallumokat lehet használni a 245 mg-os filmtabletta alkalmazásával.

Egyszeri dózis alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok modellezése alapján különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, HIV negatív és nem HBV-fertőzött betegeknél 245 mg tenofovir-dizoproxil 48 óránként alkalmazható, beleértve a hemodialízisre szoruló, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket is, azonban ezt klinikai vizsgálatok nem erősítették meg. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Súlyosfokú vesekárosodás (kreatininclearance < 30 ml/min) és hemodializált betegek

Adekvát dózismódosítást nem lehet végezni ezzel a készítménnyel alternatív hatáserősségű tablettá hiánya miatt, ezért alkalmazása ebben a betegcsoportban nem ajánlott.

Amennyiben alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, a 245 mg-os filmtabletták alkalmazásával az alábbi elnyújtott dózisintervallumokat lehet használni:

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

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

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

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

A nem hemodializált betegeknél, akiknél a kreatininclearance < 10 ml/min, adagolási javaslat nem adható.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

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

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

Az alkalmazás módja

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

Rendkívüli esetekben, ha a betegeknek kifejezett nyelési nehézségei vannak, a Tenofovir disoproxil Zentiva-t annak legalább 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében történő szétesését követően is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

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

HIV-1

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírussuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Hepatitis B

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

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

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

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

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

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

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

Vesefunkció monitorozása

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

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt beteg szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatininclearance 50 ml/min-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kreatininclearance értéke 50 ml/min alá, vagy a szérum foszfátszintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása is megfontolandó.

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

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

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

Tenofovir-dizoproxilt ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a

vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

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

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatininclearance < 80 ml/min).

Felnőtt betegek, akiknél a kreatininclearance értéke < 50 ml/min, beleértve a hemodialízis-kezelésben részesülő betegeket

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

Csontra gyakorolt hatások

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

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitorral tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Azoknál az osteoporosisos betegeknél, akiknél magas a törések kockázata, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

A csontrendellenességek (melyek ritkán csonttöréshez vezetnek) a proximális renális tubulopathiával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

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

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

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

kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

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

Vesefunkció monitorozása

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

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxilal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azokat észlelnek, nefrológus szakemberhez kell fordulni a tenofovir-dizoproxilal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából.

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

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

Vesekárosodás

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

Csontra gyakorolt hatások

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

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek, vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

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

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

A hepatitis exacerbatiói

Fellobbanások a kezelés során: Aránylag gyakori a krónikus hepatitis B spontán exacerbatiója, amelyet a szérum ALAT átmeneti emelkedése jellemez. Az antivirális terápia kezdete után egyes betegeknél a szérum ALAT-szint megemelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérum ALAT-szint emelkedése általában nem jár együtt a szérum bilirubin-koncentráció növekedésével vagy decompensatio hepatis-szal. Cirrhosisban szenvedő betegeknél a

hepatitis exacerbatióját követően nagyobb a decompensatio hepatis veszélye, ezért őket kezelésük során fokozott figyelemmel kell követni.

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

A máj betegségeinek súlyosbodásai dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél különösen súlyosak, és néha halálos kimenetelűek is lehetnek.

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

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

Együttes alkalmazása bizonyos hepatitis C vírus elleni antivirális szerekkel

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV kezelési sémával alkalmazták egyidejűleg.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir és tenofovir-dizoproxil plusz valamely megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejű alkalmazásához társuló kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar fokozott kockázatával rendelkező betegek esetében. A tenofovir-dizoproxil- és ledipasvir/szofoszbuvir-, szofoszbuvir/velpatasvir- vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir-kezelést plusz megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor egyidejűleg kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

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

Mitokondriális diszfunkció in utero expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról

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

Immunreaktivációs szindróma

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

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

Osteonecrosis

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

Idősek

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

Laktóz

A Tenofovir disoproxil Zentiva laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Tenofovir disoproxil Zentiva más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-alfenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

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

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

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

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

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

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

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

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C_{max}- és C_{min}-változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

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

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazás esetén a tenofovir-dizoproxil és az entekavir között nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-3310072</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

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

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Velpataszvir: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% Ritonavir:	A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpatazvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpatazvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	<p>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>monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont)</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható.</p> <p>A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.</p>
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23%	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	

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

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

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

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

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

Szoptatás

Kimutatták, hogy a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. A tenofovir újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért a Tenofovir dizoproxil Zentiva alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Általában véve javallott, hogy a HIV- és HBV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőiket, annak érdekében, hogy a HIV és HBV-vírus továbbadását csecsemőiknek elkerüljék.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

HIV 1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxilt (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító, kontrollós vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudinnal és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálatok adataiból a mellékhatásokat elsősorban két kettős vak, összehasonlító, kontrollós vizsgálat során mérték fel, amelyekben 641, krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt beteg 48 hétig napi 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 215) kapott. A 384 héten át folytatott kezelés során megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljában leírtakkal. Tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a kezdeti, a kezelés első 4 hete után jelentkező, körülbelül -4,9 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -3,9 ml/perc/1,73 m² (az

MDRD [*modification of diet in renal disease*] képlet alapján) csökkenést követően a veseműködés kiindulási értékéhez viszonyított, éves csökkenési üteme -1,41 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -0,74 ml/perc/1,73 m² (az MDRD-képlet alapján) volt évente.

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

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

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

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

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

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

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

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
Gyakori:	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	hasi fájdalom, haspuffadás, flatulentia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1,2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia
Gyakori:	fáradtság

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

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

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

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

Tejsavas acidózis

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

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

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

Immunreaktivációs szindróma

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

Osteonecrosis

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

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbatiója a kezelés alatt

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

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

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

Gyermekek

HIV-1

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

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

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115) alapul, amelyet 106, krónikus hepatitis B-ben szenvedő (12 és < 18 éves) serdülőkorú beteg bevonásával végeztek, akik 72 héten keresztül 245 mg tenofovir-dizoproxilt (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak, valamint egy olyan randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2 – <12 éves korú) kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 60) vagy placebót (n = 29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegeknél

megfigyelt mellékhatások megfeleltek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatainak során tapasztaltaknak (lásd *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* a 4.8 pontban és az 5.1 pontot).

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

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Idősek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Tünetek

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

Kezelés

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

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

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{IIIB} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC50) a lymphoid sejtvonal sejtjeiben 1-6 µmol/l, míg a perifériális vér mononukleáris sejtjeiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 µmol/l. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIVBaL-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC50 értéke 4,9 µmol/l).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejttség kezdeti értéke átlagban 427 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 log₁₀ kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

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

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144 hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejttség kezdetben átlag 279 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és CD4 sejttség alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejttség < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400

kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte betegek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezelte csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte betegek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezelte csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezelte csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelte csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte csoport: $+169 \text{ CD4 sejt/mm}^3$, a sztavudinnal kezelte csoport: $+167 \text{ CD4 sejt/mm}^3$). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezelte csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte csoport: $-3,07 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelte csoport: $-3,03 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelte csoport: $+263 \text{ CD4 sejt/mm}^3$, a sztavudinnal kezelte csoport: $+283 \text{ CD4 sejt/mm}^3$). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

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

HBV-re vonatkozó adatok

HBV antivirális aktivitás in vitro: A tenofovir *in vitro*, HBV-vel szembeni antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalon vizsgálták. A tenofovir EC_{50} -értéke a 0,14 és 1,5 $\mu\text{mol/l}$ tartományba esett, a CC_{50} (50%-os citotoxikus koncentráció) $> 100 \mu\text{mol/l}$ értékeket mutatott.

Rezisztencia: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható HBV mutációkat (lásd *Klinikai hatásosság és biztonságosság*). Sejteken végzett tesztekben a lamivudin- és telbivudinrezisztenciával összefüggésbe hozható rtV173L-, rtL180M-és rtM204I/V mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,7-szeres és 3,4-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az entekavirrezisztenciával összefüggésbe hozható rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V-és rtM250V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,6-szeres és 6,9-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az adefovirrezisztenciával összefüggésbe hozható rtA181V- és rtN236T-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 2,9-szeres és 10-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az rtA181T-mutációt hordozó vírusok érzékenyek maradtak a tenofovirra, a vad típusúhoz viszonyítva 1,5-szeres EC_{50} értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

Az alábbi, 3. táblázat kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegeknek a tenofovir-dizoproxil és az adefovir-dipivoxil hatását összehasonlító két, randomizált, fázis-III, kettős vak klinikai vizsgálat

48 héten át gyűjtött eredményeit tartalmazza. A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív beteg, míg a GS-US-174-0102 vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) HBeAg-negatív, HBe-antitest pozitív beteg bevonásával végezték.

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

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

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

Paraméter	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szöveti válasz (%)^b	72	69	74	68
A HBV DNS kiindulási értékhez képesti csökkenésének középértéke^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normalizálódott ALAT^d	76	77	68*	54
Szerológia (%)				
HBeAg eltűnése/szerokonverzió	n.é.	n.é.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

^d Az ALAT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek ALAT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.
n.é. = nem értelmezhető.

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

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

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

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

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

174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)												
Paraméter ^a	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalizálódott ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/szero- konverzió	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.	n. é.
HBsAg eltűnése/szero- konverzió	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték

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

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

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

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

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

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

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

- ⁱ 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^j 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^k E csoport egyik betege először a 240. heti vizit alkalmával vált HBsAg-negatívvá, és folytatta a vizsgálatot az adatok lezárásáig. Ugyanakkor a vizsgálati alanyánál a HBsAg eltűnését végül a következő viziten igazolták.
- ^l 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^m 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ⁿ A közölt szám adatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.
- ^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés. ^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés. n.é. = nem értelmezhető.
- ^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

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

174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)												
Paraméter ^a	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90					
Hét	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalizálódott ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%)												
HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg eltűnése/szero- konverzió	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 101	13/ 11 ^l

- ^a A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.
- ^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^d Az ALAT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek ALAT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.
- ^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^g A közölt szám adatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-ITT) kapott kumulatív százalékos értékek, felhasználva azon adatokat is, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.
- ^h 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ⁱ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^j 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^k 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.
- ^l A közölt szám adatok a Kaplan-Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A 245 mg tenofovir-dizoproxil, illetve a 245 mg tenofovir-dizoproxil és 200 mg emtricitabin-kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban (GS-US-174-0106) értékelték, olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegek bevonásával, akik perzisztens virémiában szenvedtek (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), miközben több, mint 24 hete 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kaptak. A vizsgálat kezdetén a tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 57%-a, míg az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-a részesült előzetes lamivudin-kezelésben. Összességében a vizsgálat 24. hetében a tenofovir-dizoproxil-kezelés a betegek 66%-ában (35/53) eredményezett < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml) HBV DNS-szintet, szemben

az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 69%-ával (36/52) ($p = 0,672$). Továbbá, a tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 55%-ának (29/53) volt nem kimutatható HBV DNS-szintje (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV mérés kimutatási határértéke), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 60%-ával (31/52) ($p = 0,504$). A kezelési csoportok összehasonlítását a 24. hét után nehéz értelmezni, mert a vizsgálatot végzőknek lehetőségük volt a kezelés nyíltan adott emtricitabin-és tenofovir-dizoproxil-kezeléssel történő intenzifikálására. Kizárólag HBV-fertőzött betegeknél az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal folytatott kettős kezelés előnyeit és kockázatait értékelő hosszú távú vizsgálatok még folyamatban vannak.

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

A GS-US-174-0108 vizsgálat egy olyan randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil ($n = 45$), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil ($n = 45$), valamint az entekavir ($n = 22$) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében. A tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában, a betegek átlagos CPT-pontszáma 7,2, az átlagos HBV DNS-szintje 5,8 \log_{10} kópia/ml, míg az átlagos kiindulási szérum ALAT-szintje 61 E/l volt. A betegek 42%-a (19/45) részesült korábban legalább 6 hónapig lamivudin-kezelésben, a betegek 20%-a (9/45) részesült korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9 betegnél (20%) észleltek a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt. Az összetett elsődleges biztonságossági végpontok közé tartozott a kezelés mellékhatás miatt történő abbahagyása, a szérum kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt növekedése, illetve a < 2 mg/dl-es, igazolt szérum foszfátszint.

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

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

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

Paraméter	174-0108 klinikai vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
Tolerálhatósági kudarc (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés során jelentkező mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A kiindulási értékhez képest a szérum kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedése vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérum foszfátszint n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) < 400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)

Paraméter	174-0108 klinikai vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
ALAT n (%) Normális ALAT-szint	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
A kiindulási értékhez képest a CPT-pontszám ≥ 2 pontos csökkenése	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
n (%)			
Átlagos eltérés a kiindulási CPT-pontszámhoz képest	-0,8	-0,9	-1,3
Átlagos eltérés a kiindulási MELD-pontszámhoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

Klinikai rezisztencia

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

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

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

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

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

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) 10 közül 9 betegnél, akiknél a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt, rendelkezésre álltak párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok. Ezekben az izolátumokban tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

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

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

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

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

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBsAg-negatív és HBsAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV fertőzésben szenvedő beteget (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett

szérum ALAT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum ALAT-szint) kaptak 245 mg tenofovir-dizoproxil (n = 52) vagy placebót (n = 54), legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrés megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxil nem tartalmazó, per os anti-HBV nukleozid-/nukleotid kezelést (> 16 héttel a szűrés megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az ALAT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült (n = 20) és részesült (n = 32) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket (n = 6) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül 31-et korábban már kezeltek lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum ALAT-szint a normálérték felső határának $> 1,5$ -szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek 75%-ánál (21/28) volt normális az ALAT-szint a 72. héten, míg a placebocsoport hasonló betegeinél ez az érték 34% (11/32) volt.

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

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

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

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	1,9% (1 subject)	0%	3,8% (2 subjects)	3,7% (2 subjects)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 subject)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = nem alkalmazható

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

^b Elsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2 – <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/kg tenofovir-dizoproxillal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS-értékük > 10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml), és ALAT-értékük a normál felső határérték (ULN) > 1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt < 400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS értéke. A tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált ALAT-értéke, míg a placebo csoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek huszonöt százaléka (14 a 56-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg-szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben addig még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a < 400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a < 400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebo csoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt,

az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt < 400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszarányal.

A GS-US-174-0144-es vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor és a 48. héten

	Kiindulás		48. hét	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszám ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z- pontszámhoz képesta	n.a.	n.a.	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z pontszám ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z- pontszámhoz képesta	n.a.	n.a.	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 4%-os csökkenése	n.a.	n.a.	18,3% (11 alany)	6,9% (2 alany)
Teljes test csontsűrűségének legalább 4%-os csökkenése	n.a.	n.a.	6,7% (4 alany)	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,8%	7,6%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,5%	8,9%

n.a. = nincs adat

^aBMDZ pontszámok csak korlátozott számú olyan alanyról állnak rendelkezésre, akikre megfelelő referenciaadatok vannak

^bMásodlagos biztonságossági végpont a 48. hétig.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az

AUC 3324 (41,2%) ng·h/ml, míg a C_{\min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérum-koncentrációja egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírban gazdag ételekkel való bevétele növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{\max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknek, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{\max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető ételekkel vették be.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Kor

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

Nem

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

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

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

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

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tableta vagy granulátum) napi dózisát legfeljebb 245 mg dózissal kapó gyermekeknél hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2 – <12 éves gyermekgyógyászati betegeknek elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxil-dózist kapták legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dózissal.

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

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV- és nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatininclearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $\text{CrCl} > 80$ ml/min; enyhefokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; közepesfokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min; súlyosfokú vesekárosodás: $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű ($\text{CrCl} > 80$ ml/min) személyeknél mért 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel szemben az enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknel 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknel 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknel 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt. Az egészséges veseműködésű betegekhez viszonyítva a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a dózisintervallum növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a C_{min} szint csökkenéséhez vezet. Az említett hatás klinikai jelentőségét egyelőre nem ismerik.

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

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

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

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

Májkárosodás

Nem HIV- és nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek egyszeri 245 mg dózissal tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges

személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng·h/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng·h/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng·h/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid

Triacetin

Indigókármin alumínium lakk

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A tartály első felnyitása utáni lejáratí idő 60 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tartandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági és hőkezelt zárókupakkal (alumínium fóliával) ellátott tartály.

A tartály 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz (tasakban).

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

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

A tartályok a gyermekbiztonsági zárókupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyithatók.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Németország

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan orvos, aki várhatóan Tenofovir disoproxil Zentiva-t rendel/alkalmaz serdülőkorú betegeknél, megkapja az orvosi oktatócsomagot, amely tartalmazza az Alkalmazási előírást és az alábbiakban részletezett, megfelelő ismeretterjesztő broszúrákat:

- HIV, serdülőknek szóló tájékoztató brosúra
- HBV, serdülőknek szóló ismeretterjesztő brosúra

A HIV és HBV, vesével kapcsolatos serdülőknek szóló ismeretterjesztő brosúráknak az alábbi fő üzeneteket kell tartalmazniuk:

- A serdülőkorú betegek kezelésével kapcsolatban multidiszciplináris megközelítés javasolt.
- HIV- és HBV-fertőzött betegek körében emelkedett a vesebetegségek kockázata, amely összefüggésbe hozható a tenofovir-dizoproxil tartalmazó készítményekkel, mint például a Tenofovir disoproxil Zentiva-val.
- A Tenofovir disoproxil Zentiva nem javasolt vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél.
- Kerülendő a Tenofovir disoproxil Zentiva nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Amennyiben a Tenofovir disoproxil Zentiva-t nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, a vesefunkció szoros monitorozása javasolt, az ajánlott ütemezés szerint.
- A Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megkezdése előtt a betegek kiindulási vesefunkcióját meg kell határozni.
- A vesefunkció rendszeres monitorozásának fontossága a Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés során.
- A vesefunkció monitorozásának javasolt ütemezése, figyelembe véve a vesekárosodás további rizikófaktorainak meglétét vagy hiányát.
- Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt serdülőkorú beteg szérum foszfátszintje igazoltan $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot. Amennyiben veserendellenességeket mutatnak ki vagy ezek gyanúja merül fel, nefrológushoz kell fordulni, a Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.
- A Tenofovir disoproxil Zentiva a BMD csökkenését okozhatja, és a Tenofovir disoproxil Zentiva-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg nem ismertek serdülőkorú betegek esetén.
- Amennyiben csontrendellenességeket észlelnek, vagy ezek gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke és külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta.

90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az első felnyitást követő 60 napon belül felhasználandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A felnyitás dátuma: [csak a külső csomagoláson]

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1127/001 30 db filmtabletta
EU/1/16/1127/002 90 (3 x 30) filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tenofovir disoproxil Zentiva [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: [csak a külső csomagoláson]
SN: [csak a külső csomagoláson]
NN: [csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

Ha a Tenofovir disoproxil Zentiva-t a gyermekének írták fel, akkor kérjük, ne feledje, hogy a jelen betegtájékoztatóban található információk a gyermekének szólnak (ebben az esetben az „Önt” „gyermekeként” kell értenie).

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

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

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

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

A Tenofovir disoproxil Zentiva a krónikus hepatitisz B, a HBV (hepatitisz B vírus) fertőzés egyik fajtájának kezelésére is szolgál. A tablettát az alábbi esetekben alkalmazható:

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt

Ne szedje a Tenofovir disoproxil Zentiva-t

- Ha allergiás a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxil-foszfátra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, azonnal értesítse kezelőorvosát és ne szedje a Tenofovir disoproxil Zentiva-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Vigyázzon, hogy ne fertőzzön meg másokat.** E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében. A Tenofovir disoproxil Zentiva nem csökkenti a HBV nemi kapcsolat vagy vér útján való átadásának veszélyét. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében továbbra is óvintézkedéseket kell tennie.
- **Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Tenofovir disoproxil Zentiva-t nem szabad veseproblémában szenvedő serdülőknek adni. Mielőtt a kezelést elkezdene, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének felmérése céljából. A Tenofovir disoproxil Zentiva a kezelés során hatással lehet a veseműködésére. Kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végezteshet veseműködésének ellenőrzése céljából. Amennyiben Ön felnőtt, kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy ritkábban szedje a tablettákat. Ne csökkentse az előírt adagot, kivéve, ha erre a kezelőorvosa utasítja.

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

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

A csontrendszeri problémák (amelyek néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B- vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövödményeknek. Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, orvosa körültekintően határozza meg az Ön számára

legjobb kezelést. Ha kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére.

- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha Önnek előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének elkezdésekor fertőzések és gyulladások tünetei jelentkezhetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy testének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint elkezdte szedni a Tenofovir disoproxil Zentiva-t. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje kezelőorvosával.**

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

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

Gyermekek és serdülők

A Tenofovir disoproxil Zentiva az alábbi esetekben alkalmazható:

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

A Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

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

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot: Hogyan kell szedni a Tenofovir disoproxil Zentiva-t?

Egyéb gyógyszerek és a Tenofovir disoproxil Zentiva

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

- Ha egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben is szenved, **ne hagyja abba egyetlen, orvosa által felírt HIV-ellenes gyógyszer** szedését sem, amikor megkezdí a Tenofovir disoproxil Zentiva szedését.
- **Ne szedje a Tenofovir disoproxil Zentiva-t**, ha már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne szedjen egyszerre a Tenofovir disoproxil Zentiva-t adefovir-diproxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),

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

A Tenofovir disoproxil Zentiva egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

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

Terhesség és szoptatás

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

- **Tilos a Tenofovir disoproxil Zentiva-t terhesség alatt szedni**, hacsak ezt külön nem beszélte meg kezelőorvosával. Habár a Tenofovir disoproxil Zentiva terhes nőknél való használatára vonatkozóan korlátozott mennyiségben rendelkezésre állnak klinikai adatok, csak abban az esetben alkalmazzák, ha ez elkerülhetetlen.
- **Terhesség esetén**, vagy ha terhességet tervez, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy az Ön antiretrovirális kezelésének milyen előnyei és veszélyei vannak Önre és gyermekére nézve.
- **Ha terhessége ideje alatt Tenofovir disoproxil Zentiva-t szedett**, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- **Ne szoptasson a Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek a hatóanyaga átjut az emberi anyatejbe.
- Ha ön HIV- vagy HBV-fertőzésben szenvedő nő, ne szoptasson, hogy elkerülje gyermeke anyatejen keresztüli megfertőzését a vírussal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Tenofovir disoproxil Zentiva laktózt tartalmaz

A Tenofovir disoproxil Zentiva laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Tenofovir disoproxil Zentiva-t?

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

A készítmény ajánlott adagja:

- **Felnőttek:** Napi 1 tablettát étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).
- **Legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** Napi 1 tablettát étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

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

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Amennyiben Ön felnőtt és veseproblémái vannak,** kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Tenofovir disoproxil Zentiva-t ritkábban szedje.
- Ha Ön HBV-fertőzött, orvosa felajánlhatja Önnek egy HIV-teszt elvégzését, annak ellenőrzésére, hogy nem szenved-e egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha az előírtnál több Tenofovir disoproxil Zentiva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Tenofovir disoproxil Zentiva-t

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

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a Tenofovir disoproxil Zentiva szedését

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

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen a kezelőorvosával

Tejsavas acidózis (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy ritka (1000 ember közül legfeljebb egy embert érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:

- mély és gyors légzés
- álmoság
- hányinger, hányás és hasfájás

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

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (100 emberből maximum egy embert érinthetnek):

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

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (1000 emberből maximum egy embert érinthetnek):

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

- **zsírmáj**

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

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (10 emberből több, mint egy embert érinthetnek):

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

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (10 emberből maximum egy embert érinthetnek):

- fejfájás,
- hasfájás,
- fáradtság,
- puffadás,
- fokozott bélgázképződés.

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (100 emberből maximum egy embert érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség.

Vizsgálatok kimutathatják még:

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

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

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (1 000 emberből maximum egy embert érinthetnek):

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Tenofovir disoproxil Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Az első felnyitást követő 60 napon belül felhasználandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tenofovir disoproxil Zentiva

- A készítmény hatóanyaga a tenofovir. 245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfát tablettaként.
- Egyéb összetevők:
- Tabletta mag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, povidon, magnézium-sztearát.
Filmbevonat: laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid, triacetin, indigókármin alumínium lakk.

Milyen a Tenofovir disoproxil Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmtabletta hosszúkás alakú, világoskék színű, kb. 17,2 x 8,2 mm méretű filmtabletta.

Az alábbi kiserelések kaphatók:

1 tartály, tartályonként 30 filmtablettát és 3 tartály, tartályonként 30 filmtablettát tartalmazó külső doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A tartályok a gyermekbiztonsági zárókupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyithatók.

Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tablettá védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Németország

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

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 1 655 5722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a tenofovir-dizoproxilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Mivel a didanozinnak a tenofovir-dizoproxillal kombinációban történő alkalmazása egyre ritkább, és az együttes adagolással kapcsolatos tejsavas acidózis eseteiről 2015 óta nem számoltak be, megfelelőnek tekinthető az együttes adagolással kapcsolatban az alkalmazási előírás 4.4 pontjában leírt figyelmeztetések leírásának törlése, valamint az alkalmazási előírás 4.8 pontjából történő teljes törlése, illetve a jelenleg az alkalmazási előírás 4.5 pontjában található információ javítása.

A hepatitis B vírusfertőzés anyáról gyermekre történő átvitelének (MTCT, Mother To Child transmission) prevenciójával kapcsolatos tenofovir dizoproxil kezeléssel kapcsolatban eddig összegyűlt adatok alapján egy új megállapítás került bele az spc 4.6.pontjába, három, a tenofovir-dizoproxillal ebben az összefüggésben végzett klinikai vizsgálat kiértékelése során kapott biztonságossági adatok közlése céljából.

A tejsavas acidózissal kapcsolatban az forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) által benyújtott adatok egy frissített kumulatív áttekintő értékelése alapján, különös tekintettel arra az 55 esetre, amelyekről a legutóbbi, 2014-ben végzett felülvizsgálat óta számoltak be, a PRAC az alkalmazási előírás 4.8 pontjában szereplő állítás kiegészítését javasolja az esetek súlyossága (2 halálos kimenetel) miatt.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tenofovir-dizoproxilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tenofovir-dizoproxilt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.