

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje tenofovir-dizoproxil fosfát (čo zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu).

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 214,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Podlhovasto tvarované svetlomodro zafarbené filmom obalené tablety s rozmermi približne 17,2 x 8,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcia HIV-1

Tenofovir disoproxil Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých infikovaných HIV-1 v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

U dospelých je preukázanie prínosu tenofovir-dizoproxilu pri infekcii HIV-1 založené na výsledkoch jednej štúdie u predtým neliečených pacientov vrátane pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) a štúdií, v ktorých sa tenofovir-dizoproxil pridal k stálej pôvodnej liečbe (hlavná liečba tromi liečivami) u antiretrovírusovo predliečených pacientov, u ktorých došlo k skorému virologickému zlyhaniu (< 10 000 kópií/ml, s väčšinou pacientov majúcich < 5 000 kópií/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva je tiež indikovaný na liečbu dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 s rezistenciou na NRTI alebo toxicitami vylučujúcimi použitie liekov prvej línie.

Rozhodnutie o použití Tenofoviru disoproxilu Zentiva na liečbu pacientov s infekciou HIV-1, ktorí už boli liečení antiretrovírotikami, je nutné založiť na testovaní vírusovej rezistencie a/alebo anamnéze liečby jednotlivých pacientov.

Infekcia hepatitídy B

Tenofovir disoproxil Zentiva je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých s:

- kompenzovaným ochorením pečene s preukázanou aktívnou vírusovou replikáciou, trvale zvýšenými hladinami sérovej alanínaminotransferázy (ALT) a histologickým nálezom aktívneho zápalu a/alebo fibrózy (pozri časť 5.1).
- dokázanou prítomnosťou vírusu hepatitídy B rezistentného voči lamivudínu (pozri časti 4.8 a 5.1).
- dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s:

- kompenzovaným ochorením pečene a preukázaným aktívnym imunitným ochorením, t. j. aktívnou vírusovou replikáciou a trvalo zvýšenými hladinami sérovej ALT alebo histologicky potvrdeným stredne závažným alebo závažným zápalom a/alebo fibrózou. Ohľadom rozhodnutia o začatí liečby u pediatrických pacientov, pozri časti 4.2., 4.4, 4.8 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcií a/alebo liečbou chronickej hepatitídy B.

Dávkovanie

HIV-1 a chronická hepatitída B Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg

Odporúčaná dávka Tenofovir disoproxil Zentiva na liečbu HIV alebo na liečbu chronickej hepatitídy B je 245 mg (jedna tableta) jedenkrát denne, ktorá sa má užívať perorálne s jedlom.

Rozhodnutie o liečbe pediatrických pacientov (dospievajúcich) sa má zakladať na starostlivom zvážení potrieb individuálneho pacienta a s ohľadom na súčasné terapeutické postupy u pediatrických pacientov vrátane vyhodnotenia histologickej informácie na začiatku liečby. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračujúcej liečbe sa musia zvážiť oproti riziku dlhodobej liečby vrátane objavenia sa rezistentného vírusu hepatitídy B a nejasností týkajúcich sa dlhodobého vplyvu kostnej a renálnej toxicity (pozri časť 4.4).

Hladina sérovej ALT má byť nepretržite zvýšená počas najmenej 6 mesiacov pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas najmenej 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Dĺžka liečby u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B

Optimálna dĺžka trvania liečby nie je známa. O prerušení liečby sa môže uvažovať v nasledujúcich prípadoch:

- U HBeAg pozitívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň 12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBe (úbytok HBeAg a HBV DNA s detekciou protilátok anti-HBe v dvoch po sebe nasledujúcich vzorkách séra s minimálnym odstupom 3-6 mesiacov) alebo po HBs sérokonverzii alebo do dokázania straty účinnosti (pozri časť 4.4). Po prerušení liečby sa majú pravidelne kontrolovať hladiny sérovej ALT a HBV DNA, aby sa zaznamenala akákoľvek neskorá virologická recidíva.
- U HBeAg negatívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň po sérokonverziu HBs alebo do dokázania straty účinnosti. Prerušenie liečby sa môže zvážiť aj po dosiahnutí stabilnej virologickej supresie (t. j. počas minimálne 3 rokov), za predpokladu, že hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa sledujú pravidelne po prerušení liečby na zistenie akejkoľvek neskoršej virologickej recidívy. Pri liečbe dlhšej ako 2 roky sa odporúča pravidelne prehodnotiť, či je pokračovanie v zvolenej liečbe pre pacienta ešte vhodné.

U dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča.

Pediatricka populácia

Znížené dávky tenofoviru (liečivo Tenofoviru disoproxil Zentiva) sú tiež používané na liečbu infekcie HIV-1 a chronickej hepatitídy B u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov. Tenofovir disoproxil Zentiva je k dispozícii iba vo forme 245 mg filmom obalených tabliet, nie je

vhodný na použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov. Je potrebné overiť, či sú dostupné iné vhodné liekové formy.

Bezpečnosť a účinnosť tenofovir-dizoproxil u detí mladších ako 2 roky infikovaných HIV-1 alebo detí s chronickou hepatítidou B neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Vynechaná dávka

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Tenofovir disoproxil Zentiva do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má užiť Tenofovir disoproxil Zentiva s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať vo svojej obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Tenofovir disoproxil Zentiva o viac ako 12 hodín a je takmer čas na nasledujúcu dávku, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Tenofovir disoproxil Zentiva, má užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 1 hodine od užitia Tenofovir disoproxil Zentiva, nemusí užiť ďalšiu dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Údaje pre odporúčanie dávky u pacientov starších ako 65 rokov nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Tenofovir sa eliminuje renálnou exkréciou a u pacientov s renálnou dysfunkciou sa expozícia tenofoviru zvyšuje.

Dospelí

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxil u dospelých pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) sú obmedzené a údaje o dlhodobej bezpečnosti neboli vyhodnotené u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min). Preto sa má u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek tenofovir-dizoproxil použiť iba v prípade, keď potenciálny prínos prevažuje jeho potenciálne riziko.

Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min)

Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie 245 mg tenofovir-dizoproxil jedenkrát denne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek.

Stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min)

Ak podávanie nižšej dávky nie je možné, možno použiť 245 mg filmom obalené tablety v predĺžených dávkovacích intervaloch.

Na základe modelov farmakokinetických údajov jednorazovej dávky u HIV-negatívnych a HBV neinfikovaných pacientov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek vrátane poslednej fázy renálneho ochorenia vyžadujúcej hemodialýzu možno použiť podávanie 245 mg tenofovir-dizoproxil každých 48 hodín, ktoré však nie je potvrdené v klinických štúdiách. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia u týchto pacientov dôkladne sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti:

Kvôli nedostatku alternatívnych síl tabliet nemôže byť použitá adekvátne úprava dávky tohto lieku, a preto sa použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. Ak nie je k dispozícii žiadna alternatívna liečba, možno použiť 245 mg filmom obalené tablety v nasledovných predĺžených dávkovacích intervaloch:

Závažná porucha funkcie obličiek: 245 mg tenofovir-dizoproxil sa môže podať každých 72 - 96 hodín (dávkovanie 2 krát týždenne).

Hemodialyzovaní pacienti: 245 mg tenofovir-dizoproxil sa môže podať každých 7 dní po ukončení hemodialyzačného cyklu*.

Tieto upravené dávkovacie intervaly neboli potvrdené v klinických štúdiách. Simulácie naznačujú, že predĺžený dávkovací interval s použitím 245 mg filmom obalených tabliet nie je optimálny a môže viesť k zvýšenej toxicite a možnej nedostatočnej odpovedi. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia dôkladne sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Všeobecne, dávkovanie jedenkrát týždenne predpokladá tri hemodialýzy za týždeň, každú s približne 4 hodinovým trvaním alebo po 12 hodinovej kumulatívnej hemodialýze.

Pre nehemodialyzovaných pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemôžu byť stanovené žiadne odporúčania dávok.

Pediatrická populácia

Použitie tenofovir-dizoproxil sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keď sa preruší liečba Tenofovirom disoproxilom Zentiva u pacientov s chronickou hepatítidou B so súbežnou infekciou HIV alebo bez nej, treba týchto pacientov dôkladne sledovať kvôli dôkazu exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety Tenofoviru disoproxil Zentiva sa majú užívať jedenkrát denne, perorálne s jedlom.

Za výnimočných okolností, u pacientov, ktorí majú ťažkosti najmä pri prehltnutí, sa môže Tenofovir disoproxil Zentiva podať po rozpustení tablety v najmenej 100 ml vody, pomarančovej šťavy alebo hroznovej šťavy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Testovanie na protilátky proti HIV sa má navrhnuť všetkým pacientom infikovaným HBV pred začiatkom liečby tenofovir-dizoproxilom (pozri nižšie *Súbežná infekcia HIV-1 a hepatitída B*).

HIV-1

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Hepatitída B

Pacienti musia byť oboznámení so skutočnosťou, že nebolo dokázané, že tenofovir-dizoproxil poskytuje ochranu pred rizikom prenosu HBV na iných prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo kontaminovanej krvi. Musí sa pokračovať v používaní náležitých opatrení.

Súbežné podávanie s inými liekmi

- Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-afafenamid.
- Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom.
- Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxil a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Trojterapia nukleozidmi/nukleotidmi

Keď bol tenofovir-dizoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavirom ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne, vyskytovali sa hlásenia vysokej miery virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skoréj fáze liečby u pacientov infikovaných HIV.

Renálne účinky a účinky na kosti u dospelých

Renálne účinky

Tenofovir sa eliminuje hlavne obličkami. Počas používania tenofovir-dizoproxilu v klinickej praxi boli hlásené prípady renálneho zlyhania, poruchy funkcie obličiek, zvýšenej hladiny kreatinínu, hypofosfatémie a proximálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začiatkom liečby tenofovir-dizoproxilom sa odporúča vypočítať klírens kreatinínu u všetkých pacientov a tiež sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Liečba obličiek

Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne na < 50 ml/min u ktoréhokoľvek dospelého pacienta užívajúceho tenofovir-dizoproxil, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má tiež zvážiť prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom. Prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Treba sa vyhnúť použitiu tenofovir-dizoproxilu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidov, amfotericínu B, foskarnetu, gancykloviru, pentamidínu, vankomycínu, cidofoviru alebo interleukínu-2). Ak sa súbežnému použitiu tenofovir-dizoproxilu a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia.

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s nejakým proteázovým inhibítorom posilneným („*boosted*“) ritonavírom alebo kobicistatom bolo hlásené vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je potrebné dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.5).

U pacientov s renálnymi rizikovými faktormi sa má súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s posilneným proteázovým inhibítorom dôkladne vyhodnotiť.

Tenofovir-dizoproxil sa klinicky nehodnotil u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, vrátane tých istých transportných proteínov, ľudských organických aniónových transportérov (*human organic anion transporter*, hOAT) 1 a 3 alebo MRP 4 (napr. cidofovir, známy nefrotoxický liek). Tieto renálne transportné proteíny môžu byť zodpovedné za tubulárnu sekréciu a sčasti renálnu elimináciu tenofoviru a cidofoviru. Farmakokinetika týchto liekov, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, vrátane tých istých transportných proteínov, hOAT 1 a 3 alebo MRP 4, ak sa podávajú súbežne, môže byť v dôsledku toho modifikovaná. Súbežné použitie týchto liekov, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, sa neodporúča, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ale ak sa takémuto použitiu nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Renálna bezpečnosť tenofovir-dizoproxil u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) bola študovaná iba veľmi obmedzene.

Dospelí pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane hemodialyzovaných pacientov

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxil u pacientov s poškodením renálnej funkcie sú obmedzené. Preto sa má tenofovir-dizoproxil použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko. U pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u pacientov, ktorí vyžadujú hemodialýzu sa použitie tenofovir-dizoproxil neodporúča. Ak nie je k dispozícii žiadna iná alternatíva, denná dávka sa musí upraviť a starostlivo sledovať renálna funkcia (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti

V 144 týždňovej kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov infikovaných HIV, ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom sa u predtým antiretrovirusovo neliečených dospelých pacientov v oboch liečebných skupinách pozorovali malé zníženia hustoty minerálov (*bone mineral density*, BMD) v bedrových kostiach a kostiach chrbtice. Zníženia BMD v kostiach chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti počiatočným hladinám boli významne väčšie u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom v 144. týždni. Zníženia BMD v bedrových kostiach boli významne väčšie v tejto skupine do 96 týždňov. Počas 144 týždňov sa však riziko fraktúr nezvýšilo a ani sa nepreukázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor. U pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, sa majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

Abnormality kostí (občas prispievajúce k zlomeninám) môžu byť spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou (pozri časť 4.8).

Pri podozrení na abnormalitu kostí alebo pri jej zistení sa má zaobstarať vhodná konzultácia.

Renálne účinky a účinky na kosti u pediatrických pacientov

S dlhodobými účinkami kostnej a renálnej toxicity sú spojené určité nejasnosti. Okrem toho nemožno úplne zaručiť zvratnosť renálnej toxicity. Preto sa odporúča multidisciplinárny prístup na adekvátne zváženie pomeru prínosu/rizika liečby v každom individuálnom prípade, rozhodnutie o vhodnom sledovaní počas liečby (vrátane rozhodnutia o ukončení liečby) a zváženie potreby doplnkovej liečby.

Renálne účinky

U pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do < 12 rokov boli v klinickej štúdiu GS-US-104-0352 hlásené renálne nežiaduce účinky konzistentné s proximálnou renálnou tubulopatiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Sledovanie renálnej funkcie

Renálna funkcia (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) sa má vyhodnotiť pred liečbou a sledovať počas liečby rovnako ako u dospelých (pozri vyššie).

Liečba obličiek

Ak je potvrdená hodnota sérových fosfátov < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) u ktoréhokoľvek pediatrického pacienta užívajúceho tenofovir-dizoproxil, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Pri podozrení na renálne abnormality alebo pri ich zistení sa má zabezpečiť konzultácia s nefrológom a na jej základe sa má zvážiť prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom.

Prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Platia rovnaké odporúčania ako u dospelých (pozri vyššie).

Porucha funkcie obličiek

Použitie tenofovir-dizoproxilom sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Liečba tenofovir-dizoproxilom sa nemá začať u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek a má sa prerušiť u pediatrických pacientov, u ktorých sa rozvinie porucha funkcie obličiek počas liečby tenofovir-dizoproxilom.

Účinky na kosti

Tenofovir disoproxil Zentiva môže spôsobiť zníženie BMD. Účinky zmien BMD súvisiace s užívaním tenofovir-dizoproxilom na dlhodobé zdravie kostí a na riziko fraktúr v budúcnosti nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 5.1).

Pri zistení abnormality kostí alebo pri podozrení na abnormalitu kostí u pediatrických pacientov sa má zabezpečiť konzultácia s endokrinológom a/alebo nefrológom.

Ochorenie pečene

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov s transplantáciou pečene sú veľmi obmedzené.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxilom u pacientov infikovaných HBV s dekompenzovaným ochorením pečene a Childovým-Pughovým-Turcotteovým (CPT) skóre > 9 sú obmedzené. U týchto pacientov môže existovať vyššie riziko výskytu závažných hepatických alebo renálnych nežiaducich účinkov. Preto sa majú v tejto populácii pacientov dôkladne monitorovať hepatobiliárne a renálne parametre.

Exacerbácie hepatitídy

Vypuknutie počas liečby: Spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením sérovej ALT. Po začatí antivírusovej terapie sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť (pozri časť 4.8). U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT obvykle nesprevádza zvýšenie koncentrácie sérového bilirubínu alebo dekompenzácie pečene. Pacienti s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto majú byť počas liečby dôkladne sledovaní.

Vypuknutie po prerušení liečby: Akútna exacerbácia hepatitídy bola tiež hlásená u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B. Exacerbácie po ukončení liečby sú zvyčajne spojené s nárastom HBV DNA a väčšina sa zdá byť samoobmedzujúca. Boli však hlásené závažné exacerbácie, vrátane smrteľných prípadov. Funkcia pečene sa má sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení v opakovaných intervaloch najmenej 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B. Ak je to potrebné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poliečebné exacerbácie hepatitídy môžu viesť k dekompenzácií pečene.

Vypuknutia exacerbácií na pečeni sú závažné a niekedy smrteľné hlavne u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene.

Súbežná infekcia hepatitídy C alebo D: Neexistujú údaje o účinnosti tenofovirusu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

Súbežná infekcia HIV-1 a hepatitídy B: Z dôvodu rizika vzniku rezistencie voči HIV sa má tenofovir-dizoproxil používať iba ako časť vhodnej kombinácie antiretrovírusovej terapie u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV. U pacientov s existujúcou pečevnou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a preto musia byť sledovaní podľa

štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov ukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa uvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. Treba brať na vedomie, že zvýšená hladina ALT môže byť súčasťou klirensu HBV počas liečby tenofovirom, pozri vyššie *Exacerbácie hepatitídy*.

Použitie s určitými antivírusovými látkami proti vírusu hepatitídy C

Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom s ledipasvirom/sofosbuvírom, sofosbuvírom/velpatasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevírom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spoločne s režimom liečby HIV, ktorý zahŕňa tenofovir-dizoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistat).

Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri podávaní ledipasviru/sofosbuvíru, sofosbuvíru/velpatasviru alebo sofosbuvíru/velpatasviru/voxilaprevíru a látky na zlepšenie farmakokinetiky. Je potrebné zvážiť potenciálne prínosy a riziká spojené so súbežným podávaním ledipasviru/sofosbuvíru alebo sofosbuvíru/velpatasviru alebo sofosbuvíru/velpatasviru/voxilaprevíru s tenofovir-dizoproxilom podaným v kombinácii s posilneným inhibítorom HIV proteázy (napr. atazanavírom alebo darunavírom), a to najmä u pacientov so zvýšeným rizikom poškodenia obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir súbežne s tenofovir-dizoproxilom a posilneným inhibítorom HIV proteázy majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich účinkov spojených s tenofovir-dizoproxilom.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže na začiatku CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po iniciácii CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí začať liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART.

Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Starší pacienti

Tenofovir-dizoproxil nebol študovaný u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe týchto pacientov tenofovir-dizoproxilom postupovať opatrne.

Laktóza

Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Na základe výsledkov *in vitro* experimentov a známej cesty eliminácie tenofoviru je potenciál pre CYP450 sprostredkované interakcie tenofoviru s inými liekmi nízky.

Súbežné užívanie sa neodporúča

Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-alafenamid.

Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dípivoxilom.

Didanozín

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Lieky vylučované renálnou cestou

Keďže je tenofovir primárne vylučovaný obličkami, môže súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii pomocou transportných proteínov hOAT 1, hOAT 3 alebo MRP 4 (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu tenofovir-dizoproxilu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, gancyklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Keďže takrolimus môže mať vplyv na renálnu funkciu, odporúča sa v prípade súbežného podávania s tenofovir-dizoproxilom starostlivo sledovať pacientov.

Iné interakcie

Interakcie medzi tenofovir-dizoproxilom a inými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“ a jedenkrát denne ako „q.d.“).

Tabuľka 1: Interakcie medzi tenofovir-dizoproxilom a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ANTIINFECTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Inhibítory proteázy		
atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 28% tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
lopinavir/ritonavir (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d.)	lopinavir/ritonavir: Žiadne závažné účinky na farmakokinetické parametre lopinaviru/ritonaviru. tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	darunavir: Žiadne závažné účinky na farmakokinetické parametre darunaviru/ritonaviru. tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
NRTI		
didanozín	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu má za následok 40-60% zvýšenie systémového vystavenia sa didanozínu.	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Zvýšené systémové vystavenie sa didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené so značným poklesom počtu CD4 buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom bola spojená s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách na liečbu infekcie HIV-1.
adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom (pozri časť 4.4.).

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu s entekavirom.
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru môže zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvikom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavikom alebo kobicistatom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistatom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití sofosbuviriom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonaviriom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Pri súbežnom podávaní sofosbuviru/velpatasviru a efavirenu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií velpatasviru. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s režimami obsahujúcimi efavirenz sa neodporúča.

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir/voxiaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voxiaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru/voxiapreviru u a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití sofosbuvírom/velpatasvírom/voxiaprevírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia sa má používať s opatnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutick ¹ ej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

¹ Údaje získané zo súbežného podávania s ledipasvirom/sofosbuvírom. Striedavé podávanie (po 12 hodinách) viedlo k podobným výsledkom.

² Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuvíru.

³ Štúdiá vykonané s pridaním ďalších 100 mg voxilaprevíru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilaprevíru očakávanú u pacientov infikovaných HCV.

Štúdie s inými liekmi

Nedošlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu a emtricitabínu, lamivudínu, indinavíru, efavirenzu, nelfinavíru, sachinavíru (posilneného ritonavirom „*boosted*“), metadónu, ribavirínu, rifampicínu, takrolimu alebo hormonálnej antikoncepcie norgestimátu/etinylestradiolu.

Tenofovir-dizoproxil sa musí užívať s jedlom, keďže jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť tenofovíru (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu spojené s tenofovir-dizoproxilom. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O užívaní tenofovir-dizoproxilu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

V literatúre sa uvádza, že vystavenie sa tenofovir-dizoproxilu v treťom trimestri gravidity znižuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, ak sa tenofovir-dizoproxil podáva matkám a okrem toho imunoglobulín proti hepatitíde B a vakcína proti hepatitíde B deťom.

V troch kontrolovaných klinických skúšaníach bol celkom 327 gravidným ženám s chronickou infekciou HBV podávaný tenofovir-dizoproxil (245 mg) raz denne od 28. až 32. týždňa gestácie až do 1 až 2 mesiacov po pôrode. Ženy a ich deti boli sledované počas 12 mesiacov po pôrode. Z týchto údajov nevyplývali žiadne bezpečnostné signály.

Dojčenie

Bolo preukázané, že sa tenofovir vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch tenofovirusu u novorodencov/dojčiat, preto sa Tenofovir disoproxil Zentiva nemá užívať počas dojčenia.

Ako všeobecné pravidlo sa odporúča, aby ženy infikované HIV a HBV nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV a HBV na dieťa.

Fertilita

Nie sú dostatočné klinické údaje o účinku tenofovir-dizoproxilu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky tenofovir-dizoproxilu na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však musia byť informovaní, že počas liečby tenofovir-dizoproxilom boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

HIV-1 a hepatitída B: U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil boli hlásené zriedkavé prípady poškodenia obličiek, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu), ktoré niekedy viedli k abnormalitám kostí (občas prispievajúcim k zlomeninám). U pacientov dostávajúcich Tenofovir disoproxil Zentiva sa odporúča sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4).

HIV-1: Približne u jednej tretiny pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich účinkov v dôsledku liečby tenofovir-dizoproxilom v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami. Tieto účinky sú zvyčajne mierne až stredné gastrointestinálne ťažkosti. Približne 1% dospelých pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom ukončilo liečbu kvôli gastrointestinálnym ťažkostiam.

Hepatitída B: Približne u jednej štvrtiny pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich účinkov v dôsledku liečby tenofovir-dizoproxilom, pričom väčšina z nich je mierna. V klinických štúdiách pacientov infikovaných HBV bol najčastejším nežiaducim účinkom na tenofovir-dizoproxil nevoľnosť (5,4%).

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená u liečených pacientov aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Hodnotenie nežiaducich účinkov pre tenofovir-dizoproxil sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z klinických štúdií a postmarketingových skúseností. Všetky nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke 2.

Klinické štúdie s HIV-1: Hodnotenie nežiaducich účinkov z údajov z klinických štúdií s HIV-1 sa zakladá na skúsenostiach z dvoch štúdií u 653 už liečených dospelých pacientov, ktorí dostali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 443) alebo placebo (n = 210) v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi počas 24 týždňov a tiež v dvojito zaslepenej porovnávacej kontrolovanej štúdii, v ktorej 600 predtým neliečených dospelých pacientov dostávalo liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg (n = 299) alebo stavudínom (n = 301) v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom počas 144 týždňov.

Klinické štúdie s hepatitídou B: Hodnotenie nežiaducich účinkov z údajov z klinických štúdií s HBV sa zakladá hlavne na skúsenostiach z dvoch dvojito zaslepených, kontrolovaných, porovnávacích štúdií, v ktorých podstúpilo 641 dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B a kompenzovaným ochorením pečene liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg denne (n = 426) alebo adefovir dipivoxilom 10 mg denne (n = 215) počas 48 týždňov. Nežiaduce účinky pozorované pri pokračovaní v liečbe do

384 týždňov boli v súlade s bezpečnostným profilom tenofovir- dizoproxilom. Po počiatocnom poklese o približne -4,9 ml/min (podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) alebo -3,9 ml/min/1,73 m² (podľa rovnice pre úpravu stravy pri renálnom ochorení [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) po prvých 4 týždňoch liečby dosahovala rýchlosť ročného poklesu funkcie obličiek po východiskovom stave hlásená u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom úroveň -1,41 ml/min za rok (podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m² za rok (podľa rovnice MDRD).

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene: Bezpečnostný profil tenofovir-dizoproxilom u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol vyhodnocovaný v dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej štúdií (GS-US-174-0108), v ktorej dospelí pacienti dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo entekavirom (n = 22) počas 48 týždňov.

V liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom ukončilo 7% pacientov liečbu z dôvodu nežiaduceho účinku; u 9% pacientov sa vyskytlo potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl do 48. týždňa; nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely medzi kombinovanými skupinami zahŕňajúcimi tenofovir a skupinou s entekavirom. Po 168 týždňoch došlo u 16% (7/45) pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom, u 4% (2/45) pacientov zo skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a u 14% (3/22) pacientov zo skupiny s entekavirom ku zlyhaniu znášateľnosti. U 13% (6/45) pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom, 13% (6/45) pacientov zo skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 9% (2/22) pacientov zo skupiny s entekavirom sa vyskytlo potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

V 168. týždni bola v tejto populácii pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene miera výskytu úmrtí 13% (6/45) v skupine s tenofovir-dizoproxilom, 11% (5/45) v skupine s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 14% (3/22) v skupine s entekavirom. Miera výskytu hepatocelulárneho karcinómu bola 18% (8/45) v skupine s tenofovir-dizoproxilom, 7% (3/45) v skupine s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 9% (2/22) v skupine s entekavirom.

U jedincov s vysokým počiatocným skóre CPT bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Pacienti s chronickou hepatitídou B rezistentní voči lamivudínu: V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (GS-US-174-0121), v ktorej bolo 280 pacientov rezistentných voči lamivudínu liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 141) alebo emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (n = 139) po dobu 240 týždňov, neboli identifikované žiadne nové nežiaduce účinky tenofovir-dizoproxilom.

Nežiaduce účinky so suspektným (prinajmenšom možným) vzťahom k liečbe sú uvedené nižšie podľa telesných tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov spojených s tenofovir-dizoproxilom založený na základe klinických štúdií a na postmarketingových skúsenostiach

Frekvencia	Tenofovir disoproxil
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Veľmi časté:	hypofosfatémia ¹
Menej časté:	hypokaliémia ¹
Zriedkavé:	laktátová acidóza
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	závraty
Časté:	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	hnačka, vracanie, nevoľnosť

Frekvencia	Tenofovir disoproxil
Časté:	bolesť brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté:	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Časté:	zvýšené aminotransferázy
Zriedkavé:	steatóza pečene, hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Veľmi časté:	vyrážky
Zriedkavé:	angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Menej časté:	rabdomyolýza ¹ , svalová slabosť ¹
Zriedkavé:	osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{1,2} , myopatia ¹
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Menej časté:	zvýšený kreatinín, proximálna renálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu)
Zriedkavé:	akútne renálne zlyhanie, renálne zlyhanie, akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ² , nefrogénny diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Veľmi časté:	asténia
Časté:	únava

¹ Tento nežiaduci účinok sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojený s tenofovir-dizoproxilom.

² Tento nežiaduci účinok bol identifikovaný počas postmarketingového sledovania, v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách alebo rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilom sa však nepozoroval. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených tenofovir-dizoproxilom v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Popis vybraných nežiaducich účinkov

HIV-1 a hepatitída B:

Porucha funkcie obličiek

Keďže Tenofovir disoproxil Zentiva môže spôsobiť poškodenie obličiek, odporúča sa sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 *Súhrn bezpečnostného profilu*). Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilom. U niektorých pacientov sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom. U pacientov ohrozených poruchou funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri podávaní tenofovir-dizoproxilom samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene alebo pacienti dostávajúci súbežné lieky, o ktorých sa vie, že vyvolávajú laktátovú acidózu, majú zvýšené riziko, že u nich počas liečby tenofovir-dizoproxilom dôjde k závažnej laktátovej acidóze vrátane smrti.

HIV-1:

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže na začiatku CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Hepatitída B:

Exacerbácie hepatitídy počas liečby

V štúdiách u pacientov predtým neliečených nukleozidmi sa počas liečby vyskytli zvýšené hladiny ALT o > 10 násobok ULN (*upper limit of normal*, horný limit normálnej hodnoty) a o > 2 násobok počiatočnej hodnoty u 2,6% pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom. Stredná hodnota času do začatia zvyšovania hladiny ALT bola 8 týždňov, ktoré sa s pokračujúcou liečbou vrátilo do normálu a ktoré bolo vo väčšine prípadov spojené s redukciou vírusovej záťaže o $\geq 2 \log_{10}$ kópií/ml, ktorá predchádzala alebo sprevádzala zvýšenie hladiny ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby

U pacientov infikovaných HBV sa po prerušení liečby HBV vyskytli klinické a laboratórne dôkazy exacerbácií hepatitídy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

HIV-1

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na dvoch randomizovaných štúdiách (štúdie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) u 184 detí a dospelých (vo veku 2 až < 18 rokov) infikovaných HIV-1, ktorí po dobu 48 týždňov dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 93) alebo placebo/aktívny komparátor (n = 91) v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (pozri časť 5.1). Nežiaduce účinky pozorované u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách tenofovir-dizoproxilom u dospelých (pozri časti 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov* a 5.1).

U pediatrických pacientov boli hlásené poklesy BMD. U dospelých infikovaných HIV-1 bolo Z-skóre BMD pozorované u pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxilom nižšie ako u pacientov dostávajúcich placebo. U detí infikovaných HIV-1 bolo Z-skóre BMD pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu tenofovir-dizoproxilom nižšie ako u pacientov, ktorí pokračovali v liečebných režimoch obsahujúcich stavudín alebo zidovudín (pozri časti 4.4 a 5.1).

V štúdiu GS-US-104-0352 ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0%) liečených tenofovir-dizoproxilom (medián expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov). Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom. Sedem pacientov malo odhadované hodnoty rýchlosti glomerulárnej filtrácie (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) od 70 do 90 ml/min/1,73 m². Medzi nimi došlo u 3 pacientov ku klinicky významnému poklesu odhadovanej GFR, ktorá sa po ukončení liečby tenofovir-dizoproxilom zlepšila.

Chronická hepatitída B

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na randomizovanej štúdiu (štúdia GS-US-174-0115) u 106 dospelých pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) s chronickou hepatitídou B, dostávajúcich liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg (n = 52) alebo placebo (n = 54) po dobu 72 týždňov a na randomizovanej štúdiu (štúdia GS-US-174-0144) s 89 pacientmi (vo veku 2 až < 12 rokov) s chronickou hepatitídou B, dostávajúcimi liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 60) alebo placebo (n = 29) počas 48 týždňov. Nežiaduce účinky pozorované u dospelých pacientov, ktorí dostávali

liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli v súlade s tými, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách tenofovir-dizoproxilu u dospelých (pozri časti 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov* a 5.1).

U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 18 rokov infikovaných HBV boli pozorované poklesy BMD. Z-skóre BMD pozorované u pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil bolo nižšie ako u pacientov dostávajúcich placebo (pozri časti 4.4 a 5.1).

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Tenofovir-dizoproxil sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe týchto pacientov tenofovir-dizoproxilom postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek liečených Tenofovir disoproxilom Zentiva sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Použitie tenofovir-dizoproxilu sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na príznaky toxicity (pozri časti 4.8 a 5.3) a ak je to potrebné, musí sa použiť štandardná podporná liečba.

Liečba

Tenofovir sa môže odstrániť hemodialýzou; stredná hodnota hemodialyzačného klírensu tenofoviru je 134 ml/min. Nie je známe, či sa tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy,
ATC kód: J05AF07

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Tenofovir-dizoproxilfosfát je fosfátová soľ prekursora (prodrug) tenofovir-dizoproxilu. Tenofovir-dizoproxil sa absorbuje a konvertuje na liečivo tenofovir, ktorý je nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg. Tenofovir sa potom konvertuje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát, obligátny terminátor reťazca, pomocou celulárnych, neustále exprimovaných enzýmov.

Tenofovirdifosfát má intracelulárny polčas 10 hodín v aktivovaných a 50 hodín v pokojových mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs).

Tenofovirdifosfát inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu a HBV polymerázu priamou väzbovou kompetíciou s prirodzeným deoxyribonukleotidovým substrátom a po inkorporácii do DNA spôsobuje prerušenie DNA reťazca. Tenofovirdifosfát je slabý inhibítor bunkových polymeráz α , β , a γ . V skúškach *in vitro* v koncentráciách až do 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir taktiež nepreukázal žiadny účinok na syntézu mitochondriálnej DNA alebo na tvorbu kyseliny mliečnej.

Údaje týkajúce sa HIV

HIV antivírusová aktivita in vitro: Koncentrácia tenofoviru požadovaná na 50% inhibíciu (EC50) divokého typu laboratórneho kmeňa HIV-1_{IIIB} je 1 – 6 µmol/l v líniiach lymfoidných buniek a 1,1 µmol/l voči primárnemu HIV-1 subtypu B izolátov v PBMCs. Tenofovir je tiež aktívny voči HIV-1 subtypom A, C, D, E, F, G, a O a voči HIVBaL v primárnych bunkách monocytov/makrofágov. Tenofovir ukazuje *in vitro* aktivitu voči HIV-2, s EC50 4,9 µmol/l v MT-4 bunkách.

Rezistencia: In vitro a u niektorých pacientov (pozri *Klinická účinnosť a bezpečnosť*) sa selektovali kmene HIV-1 s redukovanou citlivosťou voči tenofoviru a K65R mutáciou reverznej transkriptázy. Podávaniu tenofovir-dizoproxilom sa treba vyhnúť u pacientov s kmeňmi prechovávajúcimi K65R mutáciu, ktorí už boli liečení antiretrovirotikami (pozri časť 4.4). Okrem toho bola tenofovirom selektovaná substitúcia K70E v reverznej transkriptáze HIV-1 a má za následok nízkoúrovňovú zníženú citlivosť voči tenofoviru.

Klinické štúdie u už liečených pacientov hodnotili anti-HIV aktivitu tenofovir-dizoproxilom 245 mg proti kmeňu HIV-1 s rezistenciou na nukleozidové inhibítory. Výsledky naznačujú, že pacienti, ktorých HIV vykazovala 3 alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi (*thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), ktoré zahŕňali buď mutáciu M41L alebo L210W reverznej transkriptázy, preukázali zníženú odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky tenofovir-dizoproxilom u už liečených a predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1 boli preukázané v 48 týždňov a 144 týždňov trvajúcich štúdiách.

V štúdií GS-99-907 sa počas 24 týždňov liečilo 550 už liečených dospelých pacientov placebom alebo tenofovir-dizoproxilom 245 mg. Priemerný počiatočný počet CD4 buniek bol 427 buniek/mm³, priemerná HIV-1 RNA počiatočná hodnota plazmy bola 3,4 log₁₀ kópií/ml (78% pacientov malo vírusovú záťaž < 5 000 kópií/ml) a priemerné trvanie predchádzajúcej HIV liečby bolo 5,4 roka. Počiatočná genotypová analýza HIV izolátov od 253 pacientov preukázala, že 94% pacientov malo HIV-1 mutácie vyvolávajúce rezistencie spojené s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, 58% malo mutácie spojené s proteázovými inhibítormi a 48% malo mutácie spojené s inými ako nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

V 24. týždni časovo hodnotený priemer zmeny oproti počiatočným hladinám plazmy v log₁₀ HIV-1 RNA (DAVG24) bol -0,03 log₁₀ kópií/ml a -0,61 log₁₀ kópií/ml pre príjemcov (p < 0,0001) placebo a tenofovir-dizoproxilom 245 mg. Štatisticky významný rozdiel v prospech tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa pozoroval v časovo hodnotenom priemere zmeny počtu CD4 oproti základnej hodnote v 24. týždni (DAVG24) (+13 buniek/mm³ pre tenofovir-dizoproxilom 245 mg *versus* -11 buniek/mm³ pre placebo, p-hodnota = 0,0008). Antivírusová odpoveď na tenofovir-dizoproxilom trvala počas 48 týždňov (DAVG48 bolo -0,57 log₁₀ kópií/ml, podiel pacientov s HIV-1 RNA pod 400 alebo 50 kópií/ml bol 41% a 18% v uvedenom poradí). U ôsmich (2%) pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa počas prvých 48 týždňov rozvinula K65R mutácia.

144 týždňová dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná fáza štúdie GS-99-903 hodnotila účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom 245 mg *versus* stavudín, keď sa použili v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u HIV-1 infikovaných dospelých pacientov predtým neliečených antiretrovírusovou terapiou. Priemerný počiatočný počet CD4 buniek bol 279 buniek/mm³, priemerná počiatočná hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 4,91 log₁₀ kópií/ml, 19% pacientov malo symptomatickú HIV-1 infekciu a 18% malo AIDS. Pacienti boli rozvrstvení podľa počiatočných hodnôt HIV-1 RNA a počtu CD4. Štyridsaťtri percent pacientov malo počiatočné vírusové zaťaženie > 100 000 kópií/ml a 39% malo počet CD4 buniek < 200 buniek/ml.

U analýzy súboru, ktorý bolo zamýšľané liečiť (chýbajúce údaje a zmena v antiretrovírusovej terapii (ART) boli považované ako zlyhanie), bol podiel pacientov s HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml a 50 kópií/ml v 48. týždni liečby 80% a 76% v uvedenom poradí v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, v porovnaní s 84% a 80% v stavudínovom ramene. V 144. týždni bol podiel pacientov s HIV-

1 RNA pod 400 kópii/ml a 50 kópii/ml 71% a 68% v uvedenom poradí v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, v porovnaní so 64% a 63% v stavudínovom ramene.

Priemer zmeny oproti počiatočným hodnotám pre HIV-1 RNA a počtu CD4 v 48. týždni liečby bol podobný v oboch liečebných skupinách (-3,09 a -3,09 log₁₀ kópii/ml; +169 a 167 buniek/mm³ v skupinách tenofovir-dizoproxilom 245 mg a stavudínu v uvedenom poradí). Priemer zmeny oproti počiatočným hodnotám v 144. týždni liečby ostal podobný v oboch liečebných skupinách (-3,07 a -3,03 log₁₀ kópii/ml; +263 a +283 buniek/mm³ v skupinách tenofovir-dizoproxilom 245 mg a stavudínu v uvedenom poradí). Rovnaká odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa pozorovala bez ohľadu na počiatočné hodnoty HIV-1 RNA a počet CD4.

K65R mutácia sa vyskytla u nepatrne vyššieho percenta pacientov v skupine tenofovir-dizoproxilom ako v aktívne kontrolovanej skupine (2,7% *versus* 0,7%). Rezistencia na efavirenz alebo lamivudín vo všetkých prípadoch buď predchádzala alebo sprevádzala rozvoj K65R. Osem pacientov malo HIV, ktorá vykazovala K65R v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, 7 z nich sa vyskytlo počas prvých 48 týždňov liečby a posledný v 96. týždni. Žiadny ďalší rozvoj K65R sa do 144. týždňa nepozoroval. Vo víruse u jedného pacienta v skupine s tenofovir-dizoproxilom sa vyvinula substitúcia K70E. Genotypová ani fenotypová analýza neposkytla žiadny dôkaz pre iné cesty rezistencie voči tenofoviru.

Údaje týkajúce sa HBV

HBV antivírusová aktivita in vitro: Antivírusová aktivita tenofoviru voči HBV bola hodnotená *in vitro* v bunkovej línii HepG2 2.2.15. Hodnoty EC₅₀ pre tenofovir boli v rozmedzí od 0,14 do 1,5 μmol/l, s hodnotami CC₅₀ (50% cytotoxická koncentrácia) > 100 μmol/l.

Rezistencia: Neboli identifikované žiadne mutácie HBV spojené s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom (pozri *Klinická účinnosť a bezpečnosť*). V skúškach s bunkami HBV kmene vykazujúce mutácie rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistenciou voči lamivudínu a telbivudínu preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 0,7 do 3,4 násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. HBV kmene vykazujúce mutácie rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V a rtM250V spojené s rezistenciou voči entekaviru preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 0,6 do 6,9 násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. HBV kmene vykazujúce mutácie rtA181V a rtN236T spojené s rezistenciou voči adefoviru preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 2,9 do 10 násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. Vírusy obsahujúce mutáciu rtA181T ostali citlivé voči tenofoviru s hodnotami EC₅₀ zodpovedajúcimi 1,5 násobku v porovnaní s vírusom divokého typu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Preukázanie prínosu tenofovir-dizoproxilom pri kompenzovanom a dekompenzovanom ochorení sa zakladá na virologickej, biochemickej a sérologickej odpovedi u dospelých pacientov s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou chronickou hepatitídou B. Liečba zahŕňala predtým neliečených pacientov, pacientov predtým už liečených lamivudínom, pacientov predtým už liečených adefovir-dipivoxilom a pacientov s mutáciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilom na počiatku štúdie. Prínos bol tiež preukázaný na základe histologických odpovedí u pacientov s kompenzovaným ochorením.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene v 48. týždni (štúdie GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103)

48 týždňové výsledky z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií fázy 3 porovnávajúcich tenofovir-dizoproxilom a adefovir-dipivoxilom u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene sú uvedené nižšie v tabuľke 3. Štúdia GS-US-174-0103 bola vykonaná u 266 (randomizovaných a liečených) HBeAg pozitívnych pacientov, zatiaľ čo štúdia GS-US-174-0102 bola vykonaná u 375 (randomizovaných a liečených) HBeAg negatívnych a HBeAb pozitívnych pacientov.

V oboch štúdiách bol tenofovir-dizoproxilom významne účinnejší ako adefovir-dipivoxilom ohľadne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti úplnej odpovede na liečbu (definovaného ako hladina HBV DNA < 400 kópii/ml a zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy). Liečba tenofovir-dizoproxilom 245 mg bola tiež spojená s významne vyšším podielom pacientov s HBV DNA < 400 kópii/ml v porovnaní s liečbou adefovir-

dipivoxilom 10 mg. Obe liečby mali podobné výsledky s ohľadom na histologickú odpoveď (definovanú ako zlepšenie Knodellovho nekro inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy) v 48. týždni (pozri tabuľku 3 nižšie).

V štúdií GS-US-174-0103 dosiahol v 48. týždni významne vyšší podiel pacientov normalizovanú hladinu ALT a úbytok HBsAg v skupine liečenej tenofovir-dizoproxilom oproti skupine liečenej adefovir-dipivoxilom (pozri tabuľku 3 nižšie).

Tabuľka 3: Parametre účinnosti v 48. týždni u kompenzovaných HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov

Parameter	Štúdia 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)		Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Úplná odpoveď (%)^a	71*	49	67*	12
Histológia Histologická odpoveď (%) ^b	72	69	74	68
Stredná hodnota HBV DNA redukcie oproti počiatočnému stavu^c (log ₁₀ kópií/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizovaná ALT^d	76	77	68*	54
Sérológia (%)				
HBeAg úbytok/sérokonverzia	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg úbytok/sérokonverzia	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-hodnota oproti adefovir-dipivoxilu < 0,05,

^a Úplná odpoveď definovaná ako hladina HBV DNA < 400 kópií/ml a zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy,

^b Zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy,

^c Stredná hodnota zmeny HBV DNA oproti počiatočnému stavu odzrkadľuje iba rozdiel medzi počiatočnou hodnotou HBV DNA a hranicou detekcie (*limit of detection*, LOD) skúšky,

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatočnou hodnotou ULN.

n/a = *not applicable* (neaplikovateľné).

Tenofovir-dizoproxil bol spojený s významne vyšším podielom pacientov s nedetekovateľnou HBV DNA (< 169 kópií/ml [< 29 IU/ml]; hranica kvantifikovateľnosti skúšky HBV Roche Cobas Taqman), v porovnaní s adefovir-dipivoxilom (štúdia GS-US-174-0102; 91%, 56% a štúdia GS-US-174-0103; 69%, 9%).

V kombinácii štúdií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 bola odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom porovnateľná u pacientov na počiatku štúdie už liečených nukleozidmi (n = 51) a u pacientov predtým neliečených nukleozidmi (n = 375) a u pacientov s normálnou ALT (n = 21) a abnormálnou ALT (n = 405) na začiatku štúdie. 49 z 51 pacientov liečených nukleozidmi bolo predtým liečených lamivudínom. 73% pacientov už liečených nukleozidmi a 69% pacientov predtým neliečených nukleozidmi dosiahlo úplnú odpoveď na liečbu; 90% pacientov už liečených nukleozidmi a 88% pacientov predtým neliečených nukleozidmi dosiahlo supresiu HBV DNA < 400 kópií/ml.

Všetci pacienti s normálnou počiatkovou hodnotou ALT a 88% pacientov s abnormálnou počiatkovou hodnotou ALT dosiahlo supresiu HBV DNA < 400 kópií/ml.

Skúsenosti s liečbou trvajúcou dlhšie ako 48 týždňov v štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 V štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103, po dvojito zaslepenej liečbe trvajúcej 48 týždňov (buď tenofovir-dizoproxilom 245 mg alebo adefovir-dipivoxilom 10 mg) prešli pacienti bez prerušenia liečby na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom. V štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 pokračovalo do 384. týždňa 77% a 61% pacientov, v uvedenom poradí. V 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni sa vírusová supresia a biochemická a sérologická odpoveď udržiavali pokračujúcou liečbou tenofovir-dizoproxilom (pozri tabuľky 4 a 5 nižšie).

Tabuľka 4: Parametre účinnosti v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni otvorenej liečby u kompenzovaných HBeAg negatívnych pacientov

Štúdia 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)												
Parameter ^a	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 125					
Týždeň	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérológia (%)												
HBeAg úbytok/ sérokonzverzia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg úbytok/ sérokonzverzia	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 Na základe algoritmu dlhodobého vyhodnocovania (analýza LTE – Long Term Evaluation) - pacienti, ktorí ukončili štúdiu pred 384. týždňom z dôvodu koncového ukazovateľa definovaného protokolom, ako aj tí, ktorí dokončili 384-týždňovú liečbu, sú zahrnutí v menovateli.

^b 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba.

^c 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatkovou hodnotou ULN.

^e 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba.

^f 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^g 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba.

^h 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

ⁱ 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba.

^j 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^k Jeden pacient v tejto skupine sa stal prvýkrát HBsAg negatívnym pri prehliadke v 240. týždni a v štúdiu pokračoval v čase uzávierky údajov. Pacientov úbytok HBsAg bol však potvrdený pri nasledujúcej prehliadke.

^l 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba.

^m 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

ⁿ Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, okrem údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-tenofovir-dizoproxil).

^o 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba.

^p 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

n/a = not applicable (neaplikovateľné).

Tabuľka 5: Parametre účinnosti v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni otvorenej liečby u kompenzovaných HBeAg pozitívnych pacientov

Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)												
Parameter ^a	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg roll na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 90					
Týždeň	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 DNA (%) < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sérológia (%)												
HBeAg úbytok/ sérokonzverzia	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 úbytok/ sérokonzverzia	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Na základe algoritmu dlhodobého vyhodnocovania (analýza LTE – *Long Term Evaluation*) - pacienti, ktorí ukončili štúdiu pred 384. týždňom z dôvodu koncového ukazovateľa definovaného protokolom, ako aj tí, ktorí dokončili 384-týždňovú liečbu, sú zahrnutí v menovateli.

^b 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba.

^c 48-týždňová dvojito zaslepená zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatočnou hodnotou ULN.

^e 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba.

^f 48-týždňová dvojito slepá liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^g Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, vrátane údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-ITT).

^h 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba.

ⁱ 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^j 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba.

^k 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^l Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, okrem údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-tenofovir-dizoproxil).

^m 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba.

ⁿ 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^o 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba.

^p 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

Párované údaje z biopsie pečene na počiatku štúdie a v 240. týždni boli k dispozícii pre 331/489 pacientov, ktorí pokračovali v štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 v 240. týždni (pozri tabuľku 6 nižšie). U 95% (225/237) pacientov bez cirrhózy na počiatku štúdie a u 99% (93/94) pacientov s cirhózou na počiatku štúdie buď nedošlo k žiadnej zmene alebo došlo k zlepšeniu fibrózy (Ishakovo skóre fibrózy). Z 94 pacientov s cirhózou na počiatku štúdie (Ishakovo skóre fibrózy: 5–6), u 26% (24) pacientov nedošlo k žiadnej zmene v Ishakovom skóre fibrózy a u 72% (68) došlo do 240. týždňa k zníženiu cirhózy so znížením Ishakovho skóre fibrózy najmenej o 2 body.

Tabuľka 6: Histologická odpoveď (v %) u HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych kompenzovaných pacientov v 240. týždni v porovnaní s hodnotami na počiatku štúdie

	Štúdia 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)		Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250 ^c	Prechod adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176 ^c	Prechod adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologická odpoveď ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populácia použitá na analýzu histológie zahŕňala len pacientov s dostupnými údajmi z biopsie pečene (chýbajúce údaje = pacienti vynechaní z analýzy) do 240. týždňa. Odpoveď po pridaní emtricitabínu je vynechaná (celkom 17 pacientov v rámci oboch štúdií).

^b Zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy.

^c 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala až 192-týždňová otvorená liečba.

^d 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala až 192-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

Skúsenosti u pacientov so súbežnou infekciou HIV predtým liečených lamivudínom

V randomizovanej, 48 týždňovej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií s tenofovir-dizoproxilom 245 mg u dospelých pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a chronickou hepatítidou B predtým liečených lamivudínom (štúdia ACTG 5127), boli počiatočné priemerné sérové hladiny HBV DNA u pacientov randomizovaných do skupiny tenofoviru 9,45 log₁₀ kópií/ml (n = 27). Liečba tenofovir-dizoproxilom 245 mg bola spojená s priemernou zmenou v sérovej hladine HBV DNA oproti počiatočnej hodnote -5,74 log₁₀ kópií/ml (n = 18) u pacientov s 48. týždňovými údajmi. Okrem toho malo v 48. týždni 61% pacientov normálnu hladinu ALT.

Skúsenosti u pacientov s trvalou vírusovou replikáciou (štúdia GS-US-174-0106)

Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu 245 mg alebo tenofovir-dizoproxilu 245 mg spolu s 200 mg emtricitabínu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (štúdia GS-US-174-0106) u HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych dospelých pacientov s trvalou virémiou (HBV DNA ≥ 1 000 kópií/ml), počas liečby adefovir-dipivoxilom 10 mg po dobu viac ako 24 týždňov. Na počiatku štúdie bolo 57% pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom *versus* 60% pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom už predtým liečených lamivudínom. Celkovo viedla liečba tenofovir-dizoproxilom v 24. týždni u 66% (35/53) pacientov k HBV DNA < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml) *versus* 69% (36/52) pacientov liečených emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (p = 0,672). Okrem toho 55% (29/53) pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom malo nedetekovateľnú HBV DNA (< 169 kópií/ml [< 29 IU/ml]; hranica kvantifikovateľnosti skúšky HBV Roche Cobas TaqMan) *versus* 60% (31/52) pacientov liečených emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (p = 0,504). Porovnania medzi liečebnými skupinami s liečbou trvajúcou dlhšie ako 24 týždňov sú ťažko interpretovateľné, pretože skúšajúci mali možnosť zintenzívniť liečbu na otvorenú liečbu emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom. Dlhodobé štúdie na vyhodnotenie prínosu/rizika dvojitej liečby emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom u pacientov infikovaných iba HBV stále prebiehajú.

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene po 48 týždňoch (štúdia GS-US-174-0108)

Štúdia GS-US-174-0108 je randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia vyhodnocujúca bezpečnosť a účinnosť tenofovir-dizoproxilu (n = 45), emtricitabínu podávaného spolu s tenofovir-dizoproxilom (n = 45) a entekaviru (n = 22) u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene. V liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom mali pacienti na počiatku štúdie priemerné skóre CPT 7,2, priemerný počet HBV DNA 5,8 log₁₀ kópií/ml a priemerné sérové hladiny ALT 61 U/l. 42%

(19/45) pacientov bolo na počiatku štúdie aspoň 6 mesiacov už liečených lamivudínom, 20% (9/45) pacientov bolo už liečených adefovir-dipivoxilom a 9 zo 45 pacientov (20%) malo mutácie vyvolávajúce rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilu. Spoločné primárne koncové ukazovatele bezpečnosti boli predčasné ukončenie liečby z dôvodu nežiaduceho účinku a potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

U pacientov so skóre CPT ≤ 9 dosiahlo 74% (29/39) pacientov z liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom a 94% (33/35) pacientov z liečebnej skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml po 48 týždňoch liečby.

Celkové sú údaje odvodené z tejto štúdie príliš obmedzené na vyvodenie akýchkoľvek definitívnych záverov ohľadne porovnania emtricitabínu spolu s tenofovir-dizoproxilom oproti tenofovir-dizoproxilu (pozri tabuľku 7 nižšie).

Tabuľka 7: Parametre bezpečnosti a účinnosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením v 48. týždni

Parameter	Štúdia 174-0108		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabín 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg alebo 1 mg) n = 22
Zlyhanie znášateľnosti (trvalé vysadenie skúšaného lieku z dôvodu nežiaduceho účinku ktorý sa vyskytol počas liečby) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl od počiatku štúdie alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kópií/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normálna hladina ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2-bodové zníženie CPT od počiatku štúdie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Priemerná zmena skóre CPT od počiatku štúdie	-0,8	-0,9	-1,3
Priemerná zmena skóre MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease, Model pre poslednú fázu ochorenia pečene</i>) od počiatku štúdie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-hodnota porovnávajúca kombinované skupiny zahŕňajúce tenofovir so skupinou s entekavirom = 0,622,

^b p-hodnota porovnávajúca kombinované skupiny zahŕňajúce tenofovir so skupinou s entekavirom = 1,000.

Skúsenosti s liečbou trvajúcou dlhšie ako 48 týždňov v štúdiu GS-US-174-0108

Na základe analýzy, v ktorej nedokončenie/zmena liečby = zlyhanie, dosiahlo 50% (21/42) pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil, 76% (28/37) pacientov dostávajúcich emtricitabín spolu s tenofovir-dizoproxilom a 52% (11/21) pacientov dostávajúcich entekavir hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml v 168. týždni.

Skúsenosti u pacientov s HBV rezistentnou voči lamivudínu v 240. týždni (štúdia GS-US-174-0121)
Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych pacientov (n = 280), s kompenzovaným ochorením pečene, virémiou (HBV DNA \geq 1 000 IU/ml) a genotypovým dôkazom rezistencie voči lamivudínu (rtM204I/V +/- rtL180M). Iba päť pacientov malo na počiatku liečby mutácie spojené s rezistenciou voči adefoviru. 141 a 139 dospelých pacientov bolo randomizovaných do liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom a emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom, v uvedenom poradí. Počiatočné demografické údaje boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné: na počiatku štúdie bolo 52,5% pacientov HBeAg negatívnych, 47,5% bolo HBeAg pozitívnych, priemerná hladina HBV DNA bola 6,5 log₁₀ kópií/ml a priemerná hodnota ALT bola 79 U/l.

Po 240 týždňoch liečby malo 117 zo 141 pacientov (83%) randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom hladinu HBV DNA < 400 kópií/ml a 51 zo 79 pacientov (65%) malo normalizovanú hodnotu ALT. Po 240 týždňoch liečby emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom malo 115 zo 139 pacientov (83%) hladinu HBV DNA < 400 kópií/ml a 59 z 83 pacientov (71%) malo normalizovanú hodnotu ALT. Spomedzi HBeAg pozitívnych pacientov randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom malo 16 zo 65 pacientov (25%) úbytok HBeAg a u 8 zo 65 pacientov (12%) sa vyskytla anti-HBe sérokonverzia do 240. týždňa. Spomedzi HBeAg pozitívnych pacientov randomizovaných do skupiny s emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom malo 13 zo 68 pacientov (19%) úbytok HBeAg a u 7 zo 68 pacientov (10%) sa vyskytla anti-HBe sérokonverzia do 240. týždňa. U dvoch pacientov randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom sa do 240. týždňa vyskytol úbytok HBsAg, ale nevyskytla sa anti-HBs sérokonverzia. U piatich pacientov randomizovaných do skupiny s emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom sa vyskytol úbytok HBsAg, pričom u 2 z týchto 5 pacientov sa vyskytla anti-HBs sérokonverzia.

Klinická rezistencia

U 426 HBeAg negatívnych (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitívnych pacientov (GS-US-174-0103, n = 176) pôvodne randomizovaných do skupiny s dvojito zaslepenou liečbou tenofovir-dizoproxilom, ktorí potom prešli na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli hodnotené genotypové zmeny v HBV polymeráze oproti počiatočnej hodnote. Genotypové hodnotenia boli vykonané u všetkých pacientov s HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) a 384. (n = 2) týždni monoterapie tenofovir-dizoproxilom nepreukázali rozvoj žiadnych mutácií v súvislosti s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

U 215 HBeAg negatívnych (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitívnych pacientov (GS-US-174-0103, n = 90) pôvodne randomizovaných do skupiny s dvojito zaslepenou liečbou adefovir-dipivoxilom, ktorí potom prešli na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli hodnotené genotypové zmeny v HBV polymeráze oproti počiatočnej hodnote. Genotypové hodnotenia vykonané u všetkých pacientov s HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týždni monoterapie tenofovir-dizoproxilom nepreukázali rozvoj žiadnych mutácií v súvislosti s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientov (vrátane 9 pacientov s mutáciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilu na počiatku štúdie) tenofovir-dizoproxil počas až 168 týždňov.

Genotypové údaje z párovaných hodnôt izolátov HBV na počiatku štúdie a počas liečby boli k dispozícii pre 6/8 pacientov s hodnotu HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. týždni. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom. Genotypová analýza sa vykonala pre 5 pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom po 48. týždni. U žiadneho pacienta neboli zistené substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientov so substitúciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie tenofovir-dizoproxil počas až 240 týždňov. Kumulatívne sa u 4 pacientov vyskytla viremická príhoda (HBV DNA > 400 kópií/ml) v ich poslednom časovom bode liečby tenofovir-dizoproxilom. Spomedzi nich boli k dispozícii sekvenčné údaje z párovaných hodnôt izolátov HBV na začiatku skúšania a počas liečby pre 2 zo 4 pacientov. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V pediatrickej štúdií (GS-US-174-0115) dostávalo na začiatku 52 pacientov (vrátane 6 pacientov s mutáciami vyvolávajúcejmi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie) zaslepeným spôsobom tenofovir-dizoproxil počas až 72 týždňov a potom bolo 51/52 pacientov prestavených na nezaslepené podávanie tenofovir-dizoproxilu (skupina tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil). Genotypové hodnotenia boli prevedené u všetkých pacientov v tejto skupine s hodnotou HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. týždni (n = 6), 72. týždni (n = 5), 96. týždni (n = 4), 144. týždni (n = 2) a v 192. týždni (n = 3). Päťdesiatštyri pacientov (vrátane 2 pacientov s mutáciami vyvolávajúcejmi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie) dostávalo na začiatku zaslepenú liečbu placebom počas 72 týždňov a 52/54 pacientov pokračovalo tenofovirom-dizoproxilom (skupina PLB - tenofovir-dizoproxilom). Genotypové hodnotenia boli vykonané u všetkých pacientov v tejto skupine s hodnotou HBV DNA > 400 kópií/ml v 96. týždni (n = 17), 144. týždni (n = 7) a v 192. týždni (n = 8). V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilu.

V pediatrickej štúdií (GS-US-174-0144) boli genotypové údaje zo spárovaných počiatkových izolátov HBV a izolátov HVB počas liečby u pacientov, ktorí dostávali tenofovir-dizoproxil, dostupné u 9 z 10 pacientov, ktorí mali hodnotu plazmatickej HBV DNA > 400 kópií/ml. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou na tenofovir-dizoproxil do 48. týždňa.

Pediatrická populácia

HIV-1: V štúdií GS-US-104-0321 bolo 87 už liečených pacientov vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo im bolo podávané placebo (n = 42) v kombinácii s optimalizovaným základným režimom (*optimised background regimen*, OBR) po dobu 48 týždňov. Vzhľadom k obmedzeniam štúdie sa nepreukázal prínos tenofovir-dizoproxilu v porovnaní s placebom na základe plazmatických hladín HIV-1 RNA v 24. týždni. Očakáva sa však prínos pre populáciu dospievajúcich na základe extrapolácie údajov získaných u dospelých a komparačných farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2).

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo im bolo podávané placebo, bolo priemerné počiatkové Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice -1,004 a -0,809 a priemerné počiatkové Z-skóre BMD celého tela -0,866 a -0,584, v uvedenom poradí. V 48. týždni (koniec dvojito zaslepenej fázy) boli priemerné zmeny v Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom a skupiny ktorej bolo podávané placebo -0,215 a -0,165 a priemerné zmeny v Z-skóre BMD celého tela boli -0,254 a -0,179, v uvedenom poradí. Priemerná rýchlosť rastu BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou s placebom. V 48. týždni sa u šiestich dospievajúcich v skupine užívajúcej tenofovir-dizoproxil a u jedného dospievajúceho v skupine užívajúceho placebo vyskytol závažný úbytok BMD lumbálnej chrbtice (definovaný ako úbytok > 4%). U 28 pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom počas 96 týždňov sa Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice znížilo o -0,341 a Z-skóre BMD celého tela o -0,458.

V štúdií GS-US-104-0352 bolo 97 predtým liečených pacientov vo veku 2 až < 12 rokov so stabilnou virologickou supresiou, ktorí podstupovali liečebné režimy obsahujúce stavudín alebo zidovudín, randomizovaných buď na náhradu stavudínu alebo zidovudínu tenofovir-dizoproxilom (n = 48), alebo na pokračovanie liečby v ich pôvodnom režime (n = 49) po dobu 48 týždňov. V 48. týždni malo 83% pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 92% pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml. Rozdiel v podiele pacientov, u ktorých sa udržala hranica < 400 kópií/ml v 48. týždni, bol ovplyvnený hlavne vyšším počtom ukončení liečby v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom. Keď sa vylúčili chýbajúce údaje, malo v 48. týždni 91% pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 94% pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml.

U pediatrických pacientov boli hlásené poklesy BMD. U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, prípadne stavudínom alebo zidovudínom, bolo priemerné počiatkové Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice -1,034 a -0,498 a priemerné počiatkové Z-skóre BMD celého tela -0,471 a -0,386, v uvedenom poradí. V 48. týždni (koniec randomizovanej fázy) boli priemerné zmeny v Z-skóre BMD

lumbálnej chrbtice 0,032 a 0,087 a priemerné zmeny v Z-skóre BMD celého -0,184 a -0,027 pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom, v uvedenom poradí. Priemerná miera nárastu kostnej hmoty lumbálnej chrbtice v 48. týždni bola pre liečebnú skupinu s tenofovir-dizoproxilom a liečebnú skupinu so stavudínom alebo zidovudínom podobná. Celkový nárast kostnej hmoty v tele bol nižší v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom, v porovnaní s liečebnou skupinou so stavudínom alebo zidovudínom. Významné (> 4%) zníženie BMD lumbálnej chrbtice sa v 48. týždni pozorovalo u jedného pacienta liečeného tenofovir-dizoproxilom a nepozorovalo sa u žiadneho z pacientov liečených stavudínom alebo zidovudínom. U 64 pacientov, ktorí boli liečení tenofovir-dizoproxilom po dobu 96 týždňov, kleslo Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice o -0,012 a celého tela o -0,338. Z-skóre BMD nebolo upravené podľa výšky a telesnej hmotnosti.

V štúdií GS-US-104-0352 ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) liečených tenofovir-dizoproxilom . Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom (medián expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov).

Chronická hepatitída B: V štúdií GS-US-174-0115 dostávalo 106 HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s chronickou infekciou HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ kópií/ml, zvýšená sérová ALT ($\geq 2 \times$ ULN) alebo zvýšené hladiny sérovej ALT v anamnéze počas uplynulých 24 mesiacov] tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 52) alebo placebo (n = 54) po dobu 72 týždňov. Pacienti nesmeli byť predtým liečení tenofovir-dizoproxilom, ale mohli už predtým dostávať liečebné režimy na báze interferónu (> 6 mesiacov pred skríningom) alebo akúkoľvek inú perorálnu nukleozidovú/nukleotidovú liečbu proti HBV neobsahujúcu tenofovir-dizoproxil (> 16 týždňov pred skríningom). V 72. týždni malo spolu 88% (46/52) pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilfumarátom a 0% (0/54) pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Sedemdesiatštyri percent (26/35) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normalizované hladiny ALT v 72. týždni v porovnaní s 31% (13/42) v skupine užívajúcej placebo. Odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom bola porovnateľná u pacientov predtým neliečených nukleoz(t)idmi (n = 20) a u pacientov už liečených nukleoz(t)idmi (n = 32) vrátane pacientov s rezistenciou na lamivudín (n = 6). Deväťdesiatpäť percent pacientov predtým neliečených nukleoz(t)idmi, 84% pacientov už liečených nukleoz(t)idmi a 83% pacientov s rezistenciou na lamivudín dosiahlo hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml v 72. týždni. Tridsaťjeden z 32 pacientov už liečených nukleoz(t)idmi bolo predtým liečených lamivudínom. V 72. týždni malo 96% (27/28) z imunitne aktívnych pacientov (HBV DNA $\geq 10^5$ kópií/ml, sérová ALT > 1,5 x ULN) v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 0% (0/32) pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml. Sedemdesiatpäť percent (21/28) z imunitne aktívnych pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normálne hladiny ALT v 72. týždni v porovnaní s 34% (11/32) v skupine s placebom.

Po 72 týždňoch zaslepenej randomizovanej liečby mohol byť každý jedinec prestavený na liečbu s nezaslepeným tenofovir-dizoproxilom až do 192. týždňa. Po 72. týždni sa udržala virologická supresia u tých pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovalo nezaslepené podávanie tenofovir-dizoproxilom (skupina tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil): 86,5% (45/52) jedincov v skupine tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Medzi jedincami, ktorí dostali placebo počas dvojito zaslepeného obdobia sa podiel jedincov s hodnotou HBV DNA < 400 kópií/ml prudko zvýšil potom, ako začali liečbu nezaslepeným tenofovir-dizoproxilom (skupina PLB-tenofovir-dizoproxil): 74,1% (40/54) jedincov v skupine PLB-tenofovir-dizoproxil malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Podiel jedincov s normalizovanou hodnotou ALT v 192. týždni v skupine tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil bol 75,8% (25/33) spomedzi tých, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni a 100,0% (2 z 2 jedincov) spomedzi tých, ktorí boli na začiatku HBeAg negatívni. Podobné boli percentuálne podiely jedincov v skupinách tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil a PLB-tenofovir-dizoproxil (37,5% a 41,7%, v uvedenom poradí), u ktorých sa vyskytla sérokonverzia na anti-HBe do 192. týždňa.

Údaje o hustote minerálov v kostiach (BMD) zo štúdie GS-US-174-0115 sú zhrnuté v tabuľke 8:

Tabuľka 8: Hustota minerálov v kostiach, začiatková hodnota, 72. týždeň a 192. týždeň

	Začiatková hodnota		72. týždeň		192. týždeň	
	Tenofovir - dizoproxil - tenofovir- dizoproxil	PLB- tenofovi r- dizopro xil	Tenofovir - dizoproxil - tenofovir- dizoproxil	PLB- tenofo vir- dizopr oxil	Tenofovir - dizoproxil - tenofovir- dizoproxil	PLB- tenofovir- dizoproxi l
Lumbálna chrbtica – priemerná hodnota (SD) Z-skóre BMD ^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)
Lumbálna chrbtica zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z-skóre BMD ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Celé telo – priemerná hodnota (SD) Z-skóre BMD ^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)
Celé telo - zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z-skóre BMD ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lumbálna chrbtica zníženie BMD o minimálne 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 pacient)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Celé telo zníženie BMD o minimálne 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 pacient)
Lumbálna chrbtica priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Celé telo priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Neaplikovateľné

^a Z-skóre BMD neupravené podľa výšky a telesnej hmotnosti

^b Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti do 72. týždňa

V štúdiu GS-US-174-0144 bolo 89 HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s chronickou hepatitídou B liečených tenofovir-dizoproxilom 6,5 mg/kg až do maximálnej dávky 245 mg (n = 60) alebo placebom (n = 29) jedenkrát denne počas 48 týždňov. Jedinci nesmeli byť predtým liečení tenofovir-dizoproxilom, museli mať hodnotu HBV DNA > 10⁵ kópií/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) a ALT > 1,5 × hornej hranice normálu (ULN) pri skríningu. V 48. týždni malo 77% (46 zo 60) pacientov v skupine liečenej tenofovir-dizoproxilom a 7 % (2 z 29) pacientov v skupine s placebom hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml). Šesťdesiatšesť percent (38 z 58) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normalizované hladiny ALT v 48. týždni v porovnaní s 15% (4 z 27) v skupine s placebom. Dvadsaťpäť percent (14 zo 56) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom a 24 % (7 z 29) pacientov v skupine s placebom dosiahlo sérokonverziu HBeAg v 48. týždni.

Odpoveď na liečbu pri tenofovir-dizoproxile bola u predtým neliečených pacientov a predtým liečených jedincov porovnateľná so 76 % (38/50) predtým neliečených pacientov a 80 % (8/10) predtým liečených pacientov dosahujúcich hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni. Odpoveď na liečbu pri tenofovir-dizoproxile bola tiež podobná u jedincov, ktorí boli HBeAg negatívni, v porovnaní s tými, ktorí boli HBeAg pozitívni na začiatku so 77 % (43/56) HBeAg pozitívnych a 75,0 % (3/4) HBeAg negatívnych jedincov dosahujúcich hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni. Rozdelenie genotypov HBV na začiatku bolo v skupine s TDF a v skupine s placebom podobné. Väčšina jedincov boli buď genotypy C (43,8 %) alebo D (41,6 %) s nižšou alebo podobnou frekvenciou genotypov A a B (6,7 % pre každý). Len 1 jedinec randomizovaný do skupiny s TDF bol genotyp E na začiatku. Vo všeobecnosti boli odpovede na liečbu tenofovir-dizoproxilom podobné u genotypov A, B, C a E [75-100 % jedincov dosiahlo hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni] s nižšou mierou odpovede u jedincov s infekciou genotypom D (55 %).

Údaje o hustote minerálov v kostiach (BMD) zo štúdie GS-US-174-0144 sú zhrnuté v tabuľke 9:

Tabuľka 9: Hustota minerálov v kostiach, hodnotenie na začiatku a v 48. týždni

	Začiatková hodnota		48. týždeň	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Lumbálna chrbtica – priemerná hodnota (SD) Z skóre BMD ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Lumbálna chrbtica – zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z skóre BMD ^a	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Celé telo – priemerná hodnota (SD) Z skóre BMD ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Celé telo – zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z skóre BMD ^a	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Lumbálna chrbtica zníženie BMD o minimálne 4 % ^b	NA	NA	18,3% (11 jedinci)	6,9% (2 jedinci)
Celé telo zníženie BMD o minimálne 4 %	NA	NA	6,7% (4 jedinci)	0%
Lumbálna chrbtica priemerné zvýšenie BMD v % ^b	NA	NA	3,8%	7,6%
Celé telo priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	4,5%	8,9%

NA = Neaplikovateľné

^a hodnota skóre Z BMD dostupná len pre obmedzený súbor jedincov so zhodujúcimi sa referenčnými údajmi

^b Sekundárny koncový ukazovateľ do 48. týždňa

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tenofovir-dizoproxilom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s HIV a chronickou hepatitídou B (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tenofovir-dizoproxil je vo vode rozpustný esterový prekurzor, ktorý sa *in vivo* rýchlo konvertuje na tenofovir a formaldehyd.

Tenofovir sa intracelulárne konvertuje na tenofovirmonofosfát a na aktívnu zložku tenofovir-difosfát.

Absorpcia

Po perorálnom podaní tenofovir-dizoproxilu HIV infikovaným pacientom sa tenofovir-dizoproxil rýchlo absorbuje a konvertuje na tenofovir. Podanie viacnásobných dávok tenofovir-dizoproxilu HIV infikovaným pacientom s jedlom malo za následok priemerné (koeficient odchýlky v %) hodnoty tenofoviru C_{max}, AUC a C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng h/ml a 64,4 (39,4%) ng/ml, v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia tenofoviru v sére sa pozorovala v stave nalačno do jednej hodiny od dávkovania a do dvoch hodín, keď sa podal s jedlom. Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir-dizoproxilu u pacientov nalačno bola približne 25%. Podanie tenofovir-dizoproxilu s veľmi tučným jedlom zvýšilo perorálnu biologickú dostupnosť so zvýšením AUC tenofoviru o približne 40% a C_{max}, o približne 14%. Po prvej dávke tenofovir-dizoproxilu najedeným pacientom sa stredná hodnota C_{max} v sére pohybovala od 213 po 375 ng/ml. Podanie tenofovir-dizoproxilu s ľahkým jedlom však nemalo významný účinok na farmakokinetiku tenofoviru.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa ustálený stav distribučného objemu tenofoviru odhadol na približne 800 ml/kg. Po perorálnom podaní tenofovir-dizoproxil, sa tenofovir distribuoval do väčšiny tkanív s najvyššou koncentráciou vyskytujúcou sa v obličkách, pečeni a črevnom obsahu (predklinické štúdie). *In vitro* proteínová väzba tenofoviru na plazmatické alebo sérové proteíny bola menej ako 0,7 a 7,2%, v uvedenom poradí, pri rozmedzí koncentrácie tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml.

Biotransformácia

In vitro štúdie stanovili, že ani tenofovir-dizoproxil ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Okrem toho tenofovir, v koncentráciách podstatne vyšších (približne 300-násobok) ako tých, ktoré boli pozorované *in vivo*, neinhiboval metabolizmus lieku *in vitro* sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP450 izofóriem zahrnutých do biotransformácie lieku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Tenofovir-dizoproxil v koncentrácii 100 µmol/l nemá účinok na žiadnu z izofóriem CYP450, okrem CYP1A1/2, kde sa pozorovala malá (6%), ale štatisticky významná redukcia metabolizmu substrátu CYP1A1/2. Na základe týchto údajov je nepravdepodobné, že by sa vyskytli klinicky významné interakcie zahŕňajúce tenofovir-dizoproxil a lieky metabolizované cez CYP450.

Eliminácia

Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami, ako filtráciou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70-80% nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Celkový klírens sa odhaduje na približne 230 ml/h/kg (približne 300 ml/min). Renálny klírens, ktorý je v nadbytku hodnoty glomerulárnej filtrácie sa odhaduje na približne 160 ml/h/kg (približne 210 ml/min). To poukazuje na skutočnosť, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitá časť eliminácie tenofoviru. Po perorálnom podaní je konečný polčas tenofoviru približne 12 až 18 hodín.

Štúdie odhalili cestu aktívnej tubulárnej sekrécie tenofoviru ako influx do proximálnej tubulárnej bunky ľudskými organickými aniónovými transportérmi (hOAT) 1 a 3 a eflux do moča viacliekovým rezistentným proteínom 4 (MRP 4, *multidrug resistant protein*).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tenofoviru bola nezávislá od dávky tenofovir-dizoproxil pri dávke v rozmedzí 75 až 600 mg a pri opakovanom dávkovaní nebola ovplyvnená žiadnou hladinou dávky.

Vek

Farmakokinetické štúdie sa neuskutočnili na starších pacientoch (vo veku nad 65 rokov).

Pohlavie

Obmedzené údaje o farmakokinetike tenofoviru u žien nepoukazujú na žiadne väčšie vplyvy pohlavia.

Etnikum

Farmakokinetika nebola špecificky študovaná na rôznych etnických skupinách.

Pediatrická populácia

HIV-1: Farmakokinetické vlastnosti tenofoviru pri ustálenom stave sa hodnotili u 8 dospievajúcich pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg. Priemerné hodnoty (\pm SD) C_{max} a AUC_{tau} sú $0,38 \pm 0,13$ µg/ml a $3,39 \pm 1,22$ µg h/ml, v uvedenom poradí. Expozícia tenofoviru dosiahnutá u dospievajúcich dostávajúcich denné perorálne dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg bola podobná expozičiam dosiahnutým u dospelých dostávajúcich dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg jedenkrát denne.

Chronická hepatitída B: Expozícia tenofoviru v ustálenom stave u dospievajúcich pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) infikovaných HBV, dostávajúcich dennú perorálnu dávku tenofovir-dizoproxil 245 mg bola podobná expozičiam dosiahnutým u dospelých, dostávajúcich dávku tenofovir-dizoproxil 245 mg jedenkrát denne.

Expozícia tenofoviru u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov infikovaných HBV, dostávajúcich perorálnu dennú dávku tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti (tableta alebo granulát) až do maximálnej dávky 245 mg bola podobná expozíciám dosiahnutým u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov infikovaných HIV-1 dostávajúcich jednu dennú dávku tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/kg až do maximálnej dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg.

Farmakokinetické štúdie 245 mg tabletami tenofovir-dizoproxil u detí mladších ako 12 rokov alebo u detí s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili.

Porucha funkcie obličiek

U 40 HIV a HBV neinfikovaných dospelých pacientov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek definovanými podľa základného klirensu kreatinínu (CrCl) u dospelých (normálna renálna funkcia keď CrCl > 80 ml/min; mierne poškodenie s CrCl = 50-79 ml/min; stredne závažné poškodenie s CrCl = 30-49 ml/min a závažné poškodenie s CrCl = 10-29 ml/min) sa po jednorazovom podaní dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg stanovovali farmakokinetické parametre tenofoviru. V porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou sa priemerné (koeficient odchýlky v %) vystavenie sa tenofoviru zvýšilo z 2 185 (12%) ng·h/ml u jedincov s CrCl > 80 ml/min na 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml a 15 985 (45%) ng·h/ml v uvedenom poradí u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie sú známe klinické dôsledky vyššie uvedeného.

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia (*end-stage renal disease*, ESRD), (CrCl < 10 ml/min) vyžadujúcich hemodialýzu medzi dialýzou počas 48 hodín sa podstatne zvýšili koncentrácie tenofoviru dosiahnuc priemerné C_{max} 1 032 ng/ml a priemerné AUC_{0-48h} hodnoty 42 857 ng h/ml.

Odporúča sa, aby sa dávkovací interval pre tenofovir-dizoproxil 245 mg u dospelých pacientov s klirensom kreatinínu < 50 ml/min alebo u pacientov, ktorí už majú ESRD a vyžadujú dialýzu modifikoval (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika tenofoviru u nehemodialyzovaných pacientov s klirensom kreatinínu < 10 ml/min a u pacientov s ESRD liečených peritoneálnou alebo inými formami dialýzy nebola skúmaná.

Farmakokinetika tenofoviru u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola študovaná. Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by sa dali stanoviť odporúčané dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Jednorazová dávka 245 mg tenofovir-dizoproxil bola podaná HIV a HBV neinfikovaným dospelým pacientom s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie pečene definovanými podľa Childovej-Pughovej-Turcotteovej (CPT) klasifikácie. Farmakokinetika tenofoviru bola u jedincov s poškodením pečene v podstate nezmenená, čo naznačuje, že u týchto jedincov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Priemerné (koeficient odchýlky v %) hodnoty tenofoviru C_{max} a AUC_0 -a boli u zdravých jedincov 223 (34,8 %) ng/ml a 2 050 (50,8 %) ng h/ml, v uvedenom poradí, v porovnaní s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5%) ng h/ml u jedincov so strednou poruchou funkcie pečene a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) ng h/ml u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Intracelulárna farmakokinetika

V neproliferatívnych mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMCs) u ľudí sa zistil počas tenofoviridifosfátu približne 50 hodín, pričom počas fytohemaglutinínu stimulovaného PBMCs sa zistil približne 10 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, psoch a opiciach pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňajú renálnu

toxicitu a toxicitu voči kostiam a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a redukovaná hustota minerálov v kostiach (BMD) (potkany a psy). Toxicita voči kostiam u mladých dospelých potkanov a psov sa vyskytla pri ≥ 5 -násobných expozíciách u pediatrických alebo dospelých pacientov. U mladých infikovaných opíc sa toxicita voči kostiam vyskytla pri veľmi vysokých expozíciách po subkutánnom podaní dávky (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou BMD súvisiacou s liečivom.

Štúdie genotoxicity preukázali pozitívne výsledky v *in vitro* skúške s myším lymfómom, nejednoznačné výsledky u jedného z kmeňov používaných v Amesovom teste a slabé pozitívne výsledky v teste neplánovanej syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárnymi potkaniami hepatocytmi. V *in vivo* skúške s myšími mikrojadrami kostnej drene boli však výsledky negatívne.

Perorálne štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach preukázali len nízku incidenciu duodenálnych tumorov u myší pri použití mimoriadne vysokej dávky. Výskyt týchto tumorov pravdepodobne nie je relevantný pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdiách peri-/postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Liečivo tenofovir-dizoproxil fosfát a hlavné produkty jeho biotransformácie zostávajú dlhodobo v životnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Povidón
Magnéziumstearát

Obalová vrstva tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Triacetín
Indigotín – hliníkový lak

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 60 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tepelným tesnením (s hliníkovou fóliou).

Fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet a silikagélový absorbér vlhkosti (v obale).

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

Vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu po 30 filmom obalených tabliet a vonkajšie škatule obsahujúce 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Fľaše otvorte stlačením detského bezpečnostného uzáveru smerom nadol a otočením proti smeru hodinových ručičiek.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15 septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať/používať Tenofovir disoproxil Zentiva u pediatrických pacientov, bude poskytnutý vzdelávací balík pre lekárov obsahujúci Súhrn charakteristických vlastností lieku a príslušnú vzdelávaciu brožúru, ako je podrobne uvedené nižšie:

- vzdelávacia brožúra o infekcii HIV u dospelých pacientov
- vzdelávacia brožúra o infekcii HBV u dospelých pacientov

Vzdelávacie brožúry o infekcii HIV a HBV u dospelých pacientov majú obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- že sa odporúča multidisciplinárny prístup k liečbe dospelých pacientov
- že existuje zvýšené riziko renálneho ochorenia u pacientov infikovaných HIV a HBV súvisiace s užívaním liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil, ako je napríklad Tenofovir disoproxil Zentiva
- že sa Tenofovir disoproxil Zentiva neodporúča používať u pediatrických pacientov s poškodením obličiek
- že sa treba vyhnúť použitiu Tenofovru disoproxilu Zentiva pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa Tenofovir disoproxil Zentiva používa s nefrotoxickými liekmi, má sa starostlivo sledovať renálna funkcia podľa odporúčaného rozvrhu
- že sa má u pacientov vyhodnotiť pred začatím liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva ich počiatočná renálna funkcia
- dôležitosť pravidelného sledovania renálnej funkcie počas liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva
- odporúčaný rozvrh sledovania renálnej funkcie so zvážením prítomnosti alebo absencie ďalších rizikových faktorov poškodenia obličiek
- že ak je potvrdená hodnota sérových fosfátov $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) u niektorých pediatrických pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu
Pri zistení renálnych abnormalít alebo pri podozrení na renálne abnormality sa má zabezpečiť konzultácia s nefrológom a na jej základe zvážiť prerušenie liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva. Prerušenie liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina
- že Tenofovir disoproxil Zentiva môže spôsobiť zníženie BMD a účinky Tenofovru disoproxilu Zentiva súvisiace so zmenami BMD na dlhodobé zdravie kostí a na riziko fraktúr v budúcnosti nie sú v súčasnosti u dospelých pacientov známe
- že pri zistení abnormality kostí alebo pri podozrení na abnormalitu kostí sa má zabezpečiť konzultácia s endokrinológom a/alebo nefrológom

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľašu a vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obalené tablety
Tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Po prvom otvorení spotrebujte v priebehu 60 dní. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Dátum otvorenia: [len vonkajší obal]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1127/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tenofovir disoproxil Zentiva [len vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom. [len vonkajší obal]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: [len vonkajší obal]
SN: [len vonkajší obal]
NN: [len vonkajší obal]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obalené tablety Tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tenofovir disoproxil Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Ako užívať Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Ak bol Tenofovir disoproxil Zentiva predpísaný vášmu dieťaťu, všetky informácie v tejto písomnej informácii sú adresované vášmu dieťaťu (v takomto prípade čítajte oslovenie „vy“ ako „vaše dieťa“, v príslušnom tvare).

1. Čo je Tenofovir disoproxil Zentiva a na čo sa používa

Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje liečivo tenofovir-dizoproxil. Toto liečivo je antiretrovírusový alebo antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu infekcie HIV alebo HBV alebo oboch infekcií. Tenofovir je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy, všeobecne známy ako NRTI (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor) a účinkuje zasahovaním do normálnej činnosti enzýmov (u HIV reverznej transkriptázy; u hepatitídy B *DNA* polymerázy), ktoré sú nevyhnutné na samostatné rozmnožovanie vírusov. Tenofovir disoproxil Zentiva sa musí vždy používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

Tenofovir disoproxil Zentiva sa používa na liečbu infekcie HIV (vírus ľudskej imunodeficiencie).

Tablety sú vhodné pre:

- **dospelých**
- **dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, ktorí sa už liečili** inými liekmi proti HIV, ktoré už nie sú plne účinné vzhľadom na rozvoj rezistencie alebo ktoré spôsobovali vedľajšie účinky.

Tenofovir disoproxil Zentiva sa tiež používa na liečbu chronickej hepatitídy B, infekcie HBV (vírus hepatitídy B). Tablety sú vhodné pre:

- **dospelých**
- **dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.**

Aby ste boli liečení Tenofovirom disoproxilom Zentiva na HBV, nemusíte mať HIV.

Tento liek nevylieči HIV infekciu. Pokým užívate Tenofovir disoproxil Zentiva, môžu sa u vás predsa len rozvíjať infekcie alebo iné choroby pridružené k HIV infekcii.

Môžete tiež preniesť HIV alebo HBV na iných, preto je dôležité dodržiavať opatrenia, aby sa zabránilo nakazeniu ďalších ľudí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tenofovir disoproxil Zentiva

Neužívajte Tenofovir disoproxil Zentiva

- ak ste alergický na tenofovir, tenofovir-dizoproxil fosfát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak je to váš prípad, okamžite informujte svojho lekára a neužívajte Tenofovir disoproxil Zentiva.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tenofovir disoproxil Zentiva, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- **Dávajte pozor, aby ste nenakazili ostatných.** Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tenofovir disoproxil Zentiva neznižuje riziko prenosu HBV na iných prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo nakazenou krvou. Musíte i naďalej dodržiavať opatrenia, aby sa predišlo nakazeniu ostatných.
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak testy preukazovali problémy s vašimi obličkami, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** Tenofovir disoproxil Zentiva sa nemá podávať dospelým, ktorí majú problémy s obličkami. Váš lekár môže pred začiatkom liečby nariadiť krvné testy, aby posúdil funkciu vašich obličiek. Tenofovir disoproxil Zentiva môže mať počas liečby vplyv na vaše obličky. Váš lekár môže nariadiť vykonanie krvných testov počas liečby na sledovanie činnosti vašich obličiek. Ak ste dospelá osoba, môže vám váš lekár odporučiť, aby ste užívali tablety menej často. Neznižujte predpísanú dávku, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Tenofovir disoproxil Zentiva sa zvyčajne neužíva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri Iné lieky a Tenofovir disoproxil Zentiva). Ak sa tomu nedá zabrániť, váš lekár bude raz do týždňa sledovať funkciu vašich obličiek.

- **Problémy s kosťami.** U niektorých dospelých pacientov s HIV, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovirovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovirovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedier, kolien a ramien) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, oznámte to svojmu lekárovi.

Problémy s kosťami (niekedy končiace zlomeninami) sa môžu vyskytnúť aj z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky).

- **Informujte svojho lekára, ak máte v anamnéze (lekárske údaje o vašom zdravotnom stave a zdravotnom stave vašej rodiny) ochorenie pečene vrátane hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovirotikami, je vyššie riziko vážnych a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, váš lekár starostlivo zväží pre vás najlepšiu liečbu. Ak máte v anamnéze ochorenie pečene alebo chronickú infekciu hepatitídy B, váš lekár vám môže vykonávať krvné testy, aby sledoval funkciu vašej pečene.
- **Sledujte príznaky infekcií.** Ak máte pokročilú HIV infekciu (AIDS) a máte inú infekciu, môžu sa na začiatku liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva rozvinúť príznaky infekcie a zápalu

alebo zhoršenie príznakov už existujúcej infekcie. Tieto príznaky môžu poukazovať na skutočnosť, že zlepšený imunitný systém vášho tela bojuje s infekciou. Sledujte prejavy zápalu alebo infekcie čoskoro potom, ako začnete užívať Tenofovir disoproxil Zentiva. **Okamžite informujte svojho lekára**, ak spozorujete prejavy zápalu alebo infekcie.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie (búšenie srdca), tremor (tras) alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

- **Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak ste starší ako 65 rokov.** Tenofovir disoproxil Zentiva sa neskúmal u pacientov starších ako 65 rokov. Ak ste starší ako 65 rokov a bol vám predpísaný Tenofovir disoproxil Zentiva, váš lekár vás bude starostlivo sledovať.

Deti a dospievajúci

Tenofovir disoproxil Zentiva je vhodný pre:

- **dospievajúcich infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg, ktorí sa už liečili** inými liekmi proti HIV, ktoré už nie sú plne účinné vzhľadom na rozvoj rezistencie alebo ktoré spôsobovali vedľajšie účinky
- **dospievajúcich infikovaných HBV vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva nie je vhodný pre nasledujúce skupiny:

- **Nevhodný pre deti infikované HIV-1** mladšie ako 12 rokov.
- **Nevhodný pre deti infikované HBV** mladšie ako 12 rokov.

Informácie o dávkovaní, pozri časť 3, Ako užívať Tenofovir disoproxil Zentiva.

Iné lieky a Tenofovir disoproxil Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- **Neukončujte liečbu liekmi proti HIV**, ktoré vám predpísal váš lekár, keď začnete užívať Tenofovir disoproxil Zentiva, ak máte HBV aj HIV.
- **Neužívajte Tenofovir disoproxil Zentiva**, ak už užívate iné lieky obsahujúce tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-alafenamid. Neužívajte Tenofovir disoproxil Zentiva spolu s liekmi obsahujúcimi adefovir-dipivoxil (liek používaný na liečbu chronickej hepatitídy B).
- **Je veľmi dôležité informovať svojho lekára o tom, ak užívate iné lieky, ktoré môžu poškodiť vaše obličky.**

Tieto zahŕňajú:

- aminoglykozidy, pentamidín alebo vankomycín (proti bakteriálnej infekcii),
 - amfotericín B (proti hubovej infekcii),
 - foskarnet, ganciklovir alebo cidofovir (proti vírusovej infekcii),
 - interleukín-2 (na liečbu rakoviny),
 - adefovir-dipivoxil (na liečbu HBV),
 - takrolimus (na utlmenie činnosti imunitného systému),
 - nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov).
- **Iné lieky obsahujúce didanozín (proti HIV infekcii):** Užívanie Tenofoviru disoproxilu Zentiva s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín, môže zvýšiť hladiny

didanozínu v krvi a znížiť počty CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín sa v zriedkavých prípadoch pozoroval zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá bola niekedy smrteľná. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť kombináciou tenofoviru a didanozínu.

- **Tiež je dôležité informovať vášho lekára**, ak užívate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir na liečbu infekcie hepatitídy C.

Tenofovir disoproxil Zentiva a jedlo a nápoje

Tenofovir disoproxil Zentiva užíte s jedlom (napríklad s hlavným jedlom alebo menším jedlom).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Počas tehotenstva nesmiete užívať Tenofovir disoproxil Zentiva** bez toho, aby ste sa dôkladne porozprávali so svojim lekárom. Aj keď sú k dispozícii obmedzené klinické údaje o použití Tenofoviru disoproxilu Zentiva u tehotných žien, zvyčajne sa používa, iba ak je to bezpodmienečne nevyhnutné.
- **Ak otehotniete** alebo ak tehotenstvo plánujete, opýtajte sa svojho lekára na možné prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a vaše dieťa.
- **Ak ste Tenofovir disoproxil Zentiva užívali** počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.
- **Počas liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva nedojčíte**, pretože liečivo v tomto lieku prechádza do materského mlieka.
- Ak ste žena a máte HIV alebo HBV nedojčíte, aby sa zabránilo prenosu vírusu na dojča cez materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tenofovir disoproxil Zentiva môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania Tenofoviru disoproxilu Zentiva pocit závratu, **neved'te vozidlo, nejazdite na bicykli** a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje monohydrát laktózy

Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Tenofovir disoproxil Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

- **Dospelí: každý deň 1 tableta s jedlom** (napr. s hlavným jedlom alebo menším jedlom).
- **Dospievajúci vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg: každý deň jedna tableta s jedlom** (napr. s hlavným jedlom alebo menším jedlom).

Ak máte určité ťažkosti s prehltním, môžete použiť hrot lyžičky na rozdrvenie tablety. Potom zmiešajte prášok v približne 100 ml (polovica pohára) vody, pomarančovej šťavy alebo hroznovej šťavy a okamžite vypite.

- **Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár.** To zaistí, že váš liek je plne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávkovanie, pokiaľ tak nenariadi váš lekár.
- **Ak ste dospelý a máte problémy s obličkami,** môže vám váš lekár odporučiť užívať Tenofovir disoproxil Zentiva menej často.
- Ak máte HBV, váš lekár vám môže navrhnúť testovanie na HIV, aby zistil, či máte HBV aj HIV.

Údaje týkajúce sa pokynov k užívaniu ďalších antiretrovirov si prezrite v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.

Ak užijete viac Tenofoviru disoproxilu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodne užili priveľa tabliet Tenofoviru disoproxilu Zentiva, môže byť u vás zvýšené riziko výskytu možných vedľajších účinkov spojených s užívaním tohto lieku (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky). Spojte sa so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Tenofovir disoproxil Zentiva

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Tenofoviru disoproxilu Zentiva.

Ak vynecháte dávku Tenofoviru disoproxilu Zentiva, zistite, aká dlhá doba uplynula od času, keď ste ju mali užiť.

- **Ak je to menej ako 12 hodín** od zvyčajného času užívania, užite ju čo najskôr ako môžete a potom užite vašu nasledujúcu dávku v jej pravidelnom čase.
- **Ak uplynulo viac ako 12 hodín** od času, kedy ste ju mali užiť, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Tenofoviru disoproxilu Zentiva, užite ďalšiu tabletu.

Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití Tenofoviru disoproxilu Zentiva, nemusíte užiť ďalšiu tabletu.

Ak prestanete užívať Tenofovir disoproxil Zentiva

Neukončujte užívanie Tenofoviru disoproxilu Zentiva bez toho, aby vám to poradil váš lekár.

Ukončenie liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva môže znížiť účinnosť liečby odporúčanej vašim lekárom.

Ak máte hepatitídu B alebo HIV a hepatitídu B súčasne (súbežná infekcia), je veľmi dôležité neukončiť liečbu Tenofovirom disoproxilom Zentiva bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy alebo príznaky niektorých pacientov naznačujú, že u nich došlo k zhoršeniu hepatitídy po ukončení liečby Tenofovirom disoproxilom Zentiva. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu ich hepatitídy.

- Informujte svojho lekára predtým, ako z akéhokoľvek dôvodu ukončíte užívanie Tenofoviru disoproxilu Zentiva, najmä ak zaznamenáte akékoľvek vedľajšie účinky alebo máte ešte inú chorobu.
- Informujte okamžite svojho lekára o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

- Spojte sa so svojim lekárom predtým, ako znovu začnete užívať tablety Tenofoviru disoproxilu Zentiva.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky: ihneď informujte svojho lekára

Laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý (môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb), ale závažný vedľajší účinok, ktorý môže byť smrteľný. Nasledovné vedľajšie účinky môžu byť príznakmi laktátovej acidózy:

- hlboké, rýchle dýchanie,
- ospalosť,
- pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie a bolesť brucha.

Ak sa domnievate, že máte **laktátovú acidózu**, **spojte sa ihneď so svojim lekárom**.

Iné možné závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- **bolesť v bruchu** spôsobená zápalom pankreasu,
- poškodenie buniek obličkových kanálikov.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal obličiek, **vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu**,
- **zmeny v moči a bolesť chrbta** spôsobené problémami s obličkami vrátane zlyhania obličiek,
- mäknutie kostí (spojené s **bolesťou kostí** a niekedy končiace zlomeninami), ktoré sa môže vyskytnúť z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov,
- **vysoký obsah tuku v pečeni**.

Ak si myslíte, že máte niektoré z týchto závažných vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Najčastejšie vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka,
- vracanie,
- pocit na vracanie (nevoľnosť),
- závraty,
- vyrážky,
- pocit slabosti.

Testy tiež môžu ukázať:

- pokles hladiny fosfátov v krvi.

Iné možné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- bolesť brucha,
- únava,
- nadúvanie,
- vetry.

Testy tiež môžu ukázať:

- problémy s pečeňou.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov.

Testy tiež môžu ukázať:

- pokles hladiny draslíka v krvi,
- zvýšený kreatinín v krvi,
- problémy s pankreasom.

Z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov sa môže vyskytnúť rozpad svalového tkaniva, mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiacie zlomeninami), bolesť svalov, slabosť svalov a pokles hladiny draslíka alebo fosfátu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pečene,
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tenofovir disoproxil Zentiva

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení spotrebujte v priebehu 60 dní. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje

- Liečivo je tenofovir. Každá tableta obsahuje tenofovir-dizoproxil fosfát (zodpovedajúci 245 mg tenofovir-dizoproxililu).

- Ďalšie zložky sú:
- Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, magnéziumstearát.
Obalová vrstva tablety: monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, triacetín, indigotín – hliníkový lak.

Ako vyzerá Tenofovir disoproxil Zentiva a obsah balenia

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmom obalené tablety sú podlhovasto tvarované svetlomodro zafarbené filmom obalené tablety s rozmermi približne 17,2 x 8,2 mm.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

Vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu po 30 filmom obalených tabliet a 3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľaše otvorte stlačením detského bezpečnostného uzáveru smerom nadol a otočením proti smeru hodinových ručičiek.

Každá fľaša obsahuje silikagélkový absorbér vlhkosti, ktorý musí byť ponechaný vo fľaši, aby pomáhal chrániť vaše tablety. Silikagélkový absorbér vlhkosti je obsiahnutý v samostatnom obale a nesmie byť prehltnutý.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited

Tel: +44 (0) 845 372 7101

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTÍ
O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre tenofovir-dizoproxil dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na klesajúce používanie didanozínu v kombinácii s tenofovir-dizoproxilom a vzhľadom na neprítomnosť prípadov laktátovej acidózy hlásených pri tomto súbežnom podávaní od roku 2015 sa považuje za vhodné odstrániť popis varovani týkajúcich sa tohto súbežného podávania v časti 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku a úplne ich odstrániť z časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku a zrevidovať informácie, ktoré sú aktuálne uvedené v časti 4.5 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Na základe doposiaľ zozbieraných údajov týkajúcich sa používania tenofovir-dizoproxilu v kontexte prevencie prenosu infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) z matky na dieťa je pridaný do časti 4.6 Súhrnu charakteristických vlastností lieku prehľad, ktorý poskytuje hlavné údaje o bezpečnosti z troch klinických skúšaní hodnotiacich tenofovir-dizoproxil v tomto kontexte.

Na základe aktualizovanej kumulatívnej revízie laktátovej acidózy, ktorú predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii, so špecifickým zameraním na 55 nových prípadov hlásených od poslednej revízie vykonanej v roku 2014, PRAC odporúča prídanie prehľadu do časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku z dôvodu závažnosti prípadov (2 smrteľné prípady).

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tenofovir-dizoproxil je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.