

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dizoprosiltenofovirijev fosfat (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata).

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 214,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Podolgovate, svetlo modro obarvane filmsko obložene tablete velikosti približno 17,2 x 8,2 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Okužba z virusom HIV-1

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva je indicirano v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje odraslih, okuženih s HIV-1.

Pri odraslih dokaz uspešnosti dizoprosiltenofovirata za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 temelji na rezultatih študije zdravljenja še nezdravljenih bolnikov, vključujoč bolnike z visoko virusno obremenitvijo ( $> 100.000$  kopij/ml) in na študijah v katerih so dizoprosiltenofovirat dodali k stabilni osnovni terapiji (večinoma tritirno zdravljenje), predhodno že zdravljenim bolnikom, ki so izkusili zgodnji virološki neuspeh in niso več reagirali na terapijo ( $< 10.000$  kopij/ml, večina bolnikov je imela vrednost  $< 5.000$  kopij/ml).

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva je indicirano tudi za zdravljenje mladostnikov, okuženih s HIV-1, odpornih na NRTI ali s toksičnostjo, ki onemogoča uporabo zdravil prve izbire, starih 12 do  $< 18$  let.

Pri odločanju o zdravilu Dizoprosiltenofovirat Zentiva za zdravljenje bolnikov z okužbo z virusom HIV-1, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, je potrebno upoštevati posamezne teste virusne rezistence in/ali predhodno zdravljenje bolnikov.

#### Okužba z virusom hepatitisa B

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih:

- s kompenzirano jetrno boleznijo z dokazano aktivno replikacijo virusov, persistentno zvišano vrednostjo alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu in s histološko dokazano aktivnim vnetjem in/ali fibrozo (glejte poglavje 5.1).
- z dokazanim na lamivudin rezistentnim virusom hepatitisa B (glejte poglavji 4.8 in 5.1).
- dekompenzirano jetrno boleznijo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri mladostnikih starih 12 do  $< 18$  let:

- s kompenzirano jetrno boleznijo in dokazano aktivno imunsko boleznijo, tj. aktivno replikacijo virusov, persistentno zvišano vrednostjo ALT v serumu, ali histološko dokazanim zmernim do hudim vnetjem in/ali fibrozo. Glede odločanja o uvedbi zdravljenja pri pediatričnih bolnikih glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora izvajati zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV in/ali z zdravljenjem kroničnega hepatitisa B.

### Odmerjanje

*HIV-1 in kronični hepatitis B:*

*Odrasli in mladoletniki, stari od 12 do < 18 let, s telesno maso  $\geq 35$  kg*

Priporočen odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali za zdravljenje kroničnega hepatitisa B je 245 mg (ena tableta) enkrat dnevno, peroralno, s hrano.

Odločitev za zdravljenje pediatričnih bolnikov (mladostnikov) mora temeljiti na skrbnem upoštevanju individualnih potreb bolnika in upoštevati trenutne smernice za zdravljenje pediatričnih bolnikov, vključno z vrednostjo izhodiščnih histoloških podatkov. Koristi dolgotrajne virološke supresije z nadaljevanjem zdravljenja je treba pretehtati glede na tveganje podaljšanega zdravljenja, vključno s pojavom rezistentnega virusa hepatitisa B in negotovostmi v povezavi z dolgoročnimi toksičnimi učinki na kosti in ledvice (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja pediatričnih bolnikov s kompenzirano jetrno boleznijo zaradi HBeAg- pozitivnega kroničnega hepatitisa B morajo biti koncentracije ALT v serumu stalno zvišane najmanj 6 mesecev, pri bolnikih s HBeAg-negativno boleznijo pa najmanj 12 mesecev.

### Trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Prekinitev zdravljenja pride v poštev v naslednjih primerih:

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj 12 mesecev po potrditvi HBe serološke konverzije (izguba HBeAg in izguba HBV DNA z detekcijo anti-HBe pri najmanj dveh vzorcih seruma v razmaku najmanj 3–6 mesecev) ali do HBs serološke konverzije ali dokler ne pride do izgube učinkovitosti (glejte poglavje 4.4). Da bi odkrili kakršno koli pozno virološko ponovitev bolezni je treba po prekinitvi zdravljenja redno nadzorovati ravni serumske ALT in HBV DNA.
- Pri HBeAg negativnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj do HBs serološke konverzije ali do dokazane izgube učinkovitosti. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primerih, ko je dosežena stabilna virološka supresija (tj. najmanj 3 leta), pri čemer je treba po prekinitvi zdravljenja redno spremljati ravni ALT in HBV DNA v serumu, da se zazna morebitno virološko ponovitev bolezni. Če je zdravljenje podaljšano na več kakor 2 leti, je priporočljivo redno ponovno ocenjevanje zdravljenja za potrditev, da nadaljevanje z izbranim načinom zdravljenja za bolnika ostaja primerno.

Pri odraslih bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo.

### *Pediatrična populacija*

Za zdravljenje pediatričnih bolnikov, okuženih s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B, starih 2 do < 12 let, se uporabljajo tudi zmanjšani odmerki tenofovirja (učinkovina zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva). Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva je na voljo samo v obliki 245 mg filmsko obloženih tablet, zato ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do < 12 let. Preveriti je potrebno razpoložljivost drugih primernih pripravkov.

Varnost in učinkovitost dizoproksiltenofovirata pri otrocih, okuženih s HIV-1, ali otrocih s kroničnim hepatitisom B, starih do 2 leti, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva bruha, naj vzame drugo tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva, ne rabi vzeti drugega odmerka.

#### *Posebne populacije*

##### Starostniki

Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike starejše od 65 let, ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

##### Ledvična okvara

Tenofovir se izloča preko ledvic, zato pri bolnikih z ledvično disfunkcijo izpostavljenost tenofovirju naraste.

##### Odrasli

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovirata pri odraslih bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) so nezadostni, dolgoročni podatki o varnosti pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 50-80 ml/min) niso bili ovrednoteni. Zato se sme pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro dizoproksiltenofovirat uporabljati samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja.

##### *Blaga ledvična okvara (očistek kreatinina 50-80 ml/min)*

Pomanjkljivi podatki iz kliničnih študij podpirajo odmerjanje 245 mg dizoproksiltenofovirata enkrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro.

##### *Zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina od 30-49 ml/min)*

Če dajanje nižjega odmerka ni mogoče, se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z 245 mg filmsko obložene tablete.

Uporabi se lahko odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata vsakih 48 ur, ki temelji na podatkih farmakokinetičnega modeliranja enkratnih odmerkov pri bolnikih, ki so HIV-negativni in niso okuženi z virusom HBV, z različnimi stopnjami ledvične okvare, vključno s končno fazo ledvične bolezni, zaradi katere je potrebna hemodializa, toda v kliničnih študijah ni bil potrjen. Zato je potrebno pri teh bolnikih skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi*

Zaradi pomanjkanja alternativnih jakosti tablet ustrezne prilagoditve odmerka pri tem zdravilu ni mogoče uporabiti, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva. Če ni na voljo alternativne oblike zdravljenja, se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z 245-miligramskimi filmsko obloženimi tabletami, kot sledi:

*Huda ledvična okvara:* 245 mg dizoproksiltenofovirata se lahko daje vsakih 72-96 ur (odmerjanje dvakrat na teden).

*Bolniki na hemodializi:* 245 mg dizoproksiltenofovirata se lahko daje vsakih 7 dni po končani hemodializi\*.

Te prilagoditve odmerkov niso bile potrjene s kliničnimi študijami. Simulacije nakazujejo, da podaljšani odmerni interval z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete ni optimalen in lahko vodi v povečano toksičnost in možnost nezadostnega odziva. Zato je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

\* Na splošno velja: 1 odmerek enkrat tedensko pri predpostavljenih treh hemodializah na teden, vsaka po približno 4 ure ali skupno 12 ur hemodialize.

Za bolnike z očistkom kreatinina < 10 ml/min, ki niso na hemodializi, ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

#### Pediatrična populacija

Uporaba dizoprosiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če se jemanje zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva prekine pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B s sočasno okužbo z virusom HIV ali brez nje, je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Tablete Dizoprosiltenofovirat Zentiva se jemljejo enkrat dnevno, peroralno s hrano.

V izjemnih primerih, pri bolnikih, ki imajo posebne težave pri požiranju, pa se lahko zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva zaužije razdrobljeno v najmanj 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Pred začetkom zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom je treba testiranje prisotnosti protiteles proti virusu HIV predlagati vsem bolnikom, okuženim z virusom HBV (glejte spodaj *Sočasna okužba z virusom HIV-1 in virusom hepatitisa B*).

#### *HIV-1*

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### *Hepatitis B*

Bolniki morajo biti poučeni o tem, da zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom ne preprečuje tveganja za prenos HBV na druge preko spolnega stika ali okužbe s krvjo. Bolniki se morajo še naprej držati potrebnih previdnostnih ukrepov.

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

- Zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat ali tenofoviralfenamid.
- Zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.
- Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

### Tritirno zdravljenje z nukleozidi/nukleotidi

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence, v obeh primerih v zgodnji fazi okužbe z virusom HIV, pri zdravljenju s kombinacijo dizoproksiltenofovirata z lamivudinom in abakavirom kakor tudi z lamivudinom in didanozinom pri odmerjanju enkrat na dan.

### Učinki na ledvice in kosti pri odrasli populaciji

#### *Učinki na ledvice*

Tenofovir se v glavnem izloča preko ledvic. Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

#### *Nadzor ledvic*

Pred začetkom zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh bolnikih in nadzor delovanja ledvic (očistek kreatinina in koncentracija serumskega fosfata) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro je treba delovanje ledvic nadzirati pogosteje.

#### *Obravnava ledvic*

Če je pri katerem koli odraslem bolniku, ki prejema dizoproksiltenofovirat, koncentracija serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri odraslih bolnikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 50 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba presoditi tudi o prekinitvi zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom. O prekinitvi zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

#### *Sočasna uporaba in tveganje za toksične učinke na ledvice*

Dizoproksiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2). Če je sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in nefrotoksičnega zdravila neizogibna, je potrebno tedensko nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju dizoproksiltenofovirata z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, ki so dizoproksiltenofovirat prejeli v kombinaciji z zaviralcem proteaze okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, so poročali o večjem tveganju za ledvično okvaro. Pri teh bolnikih je treba ledvično funkcijo skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z dejavniki tveganja za ledvice je treba sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno oceniti.

Uporaba dizoproksiltenofovirata klinično ni bila ovrednotena pri bolnikih, ki so prejeli zdravila, ki se izločajo po isti ledvični metabolni poti, vključno s transportnimi beljakovinami *hOAT* (*human organic anion transporter*) 1 in 3 ali *MRP 4* (npr. cidofovir, znano nefrotoksično zdravilo). Te transportne beljakovine v ledvicah bi lahko bile odgovorne za tubularno sekrecijo in delno tudi za ledvično izločanje tenofovirja in cidofovirja. Tako lahko pri sočasnem jemanju teh zdravil, ki se izločata po isti ledvični metabolni poti, vključno s transportnimi beljakovinami *hOAT* 1 in 3 ali *MRP 4*, pride do spremembe njihovih farmakokinetičnih lastnosti. Sočasna uporaba teh zdravil, ki se izločata po isti ledvični metabolni poti, ni priporočljiva, razen kadar je to neizogibno. V takem primeru je potrebno nadzirati ledvično funkcijo tedensko (glejte poglavje 4.5).

### *Ledvična okvara*

Varnost uporabe dizoproksiltenofovirata za ledvice je bila pri odraslih bolnikih z oslABLJENIM delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) preučevana le v zelo omejenem obsegu.

### Odrasli bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z oslABLJENIM delovanjem ledvic so pomanjkljivi. Zato se sme dizoproksiltenofovirat uporabljati samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa, uporaba dizoproksiltenofovirata ni priporočljiva. Če alternativne oblike zdravljenja ni na razpolago, je treba interval med odmerki prilagoditi, delovanje ledvic pa skrbno nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### *Učinki na kosti*

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno renalno tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne gostote kosti (MGK). V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji (GS-99-903), v kateri sta bila primerjana dizoproksiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh zdravljenih skupinah opazili manjše zmanjšanje MGK kolka in hrbtenice. Zmanjšanje MGK hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od začetne vrednosti so bile v 144. tednu pomembno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoproksiltenofoviratom. Zmanjšanje MGK v kolku je bilo do 96. tedna značilno večje v tej skupini. Vendar pa v 144 tednih te študije ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih anomalij na kosteh.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MGK opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljen zaviralec proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovirata na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

### Učinki na ledvice in kosti pri pediatrični populaciji

V povezavi z dolgoročnimi toksičnimi učinki na kosti in ledvice obstajajo negotovosti. Poleg tega reverzibilnosti toksičnih učinkov na ledvice ni mogoče popolnoma ugotoviti. Zato se pri ocenjevanju razmerja koristi in tveganj pri zdravljenju, odločanju o ustreznem nadziranju med zdravljenjem (vključno z odločitvijo za prenehanje zdravljenja) in razmisleku o potrebi po dodatkih za vsak primer posebej priporoča multidisciplinarni pristop.

### *Učinki na ledvice*

O neželenih učinkih na ledvice, skladnih s proksimalno ledvično tubulopatijo, so pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, starih 2 do < 12 let, poročali v klinični študiji GS-US-104-0352 (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### *Nadzor ledvic*

Ledvično funkcijo (očistek kreatinina in koncentracija serumskega fosfata) je treba pred zdravljenjem ovrednotiti in med zdravljenjem nadzorovati kot pri odraslih (glejte zgoraj).

### *Obravnava ledvic*

Če je pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki prejema dizoproksiltenofovirat, potrjena koncentracija serumskega fosfata < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri sumu na pojav anomalij na ledvicah ali njihovem odkritju je

potrebno posvetovanje z nefrologom, da se razmisli o začasni prekinitvi zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom.

O prekinitvi zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

#### *Sočasna uporaba in tveganje za toksične učinke na ledvice*

Uporablja se ista priporočila kot pri odraslih (glejte zgoraj).

#### *Ledvična okvara*

Uporaba dizoproksiltenofovira pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2). Zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom se ne sme začeti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro in ga je treba prekiniti pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se po začetku zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom razvije ledvična okvara.

#### *Učinki na kosti*

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko povzroči zmanjšanje MGK. Učinki dizoproksiltenofovira, povezani z MGK, na dolgoročno zdravje kosti in bodoče tveganje za zlom so negotovi (glejte poglavje 5.1).

Pri odkritju anomalij na kosteh ali sumu na njihov pojav pri pediatričnih bolnikih je potrebno posvetovanje z endokrinologom in/ali nefrologom.

#### Bolezni jeter

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s presajenimi jetri so zelo omejeni.

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovira pri bolnikih okuženih s HBV, ki imajo dekompenzirano jetrno bolezen in imajo po lestvici Child-Pugh-Turcott (CPT) > 9 točk, so omejeni. Ti bolniki so lahko izpostavljeni višjemu tveganju za resne neželene učinke na jetrih ali ledvicah. Zaradi tega je pri tej populaciji bolnikov treba skrbno nadzorovati parametre jeter, žolčnika in žolčevodov in ledvične parametre.

#### *Poslabšanja hepatitisa*

*Poslabšanje med zdravljenjem:* Spontana poslabšanja kroničnega hepatitisa B so sorazmerno običajna, zanje pa so značilna prehodna zvišanja ALT v serumu. Po uvedbi protivirusnega zdravljenja se lahko serumske vrednosti ALT pri nekaterih bolnikih povečajo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo zvišanja ALT v serumu navadno ne spremlja zvišanje koncentracije bilirubina v serumu ali jetrna dekompenzacija. Bolniki s cirozo so lahko bolj izpostavljeni tveganju za jetrno dekompenzacijo po poslabšanju hepatitisa, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati.

*Poslabšanje po prenehanju zdravljenja:* O akutnem poslabšanju hepatitisa so poročali tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B. Poslabšanja po zdravljenju so po navadi povezana z zvišanjem ravni HBV DNA, večina poslabšanj pa mine spontano. Vendar pa so poročali tudi o hudih poslabšanjih, vključno s smrtnimi primeri. Delovanje jeter je treba spremljati v rednih intervalih s kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami vsaj še nadaljnjih 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja proti hepatitisu B. Če je ustrezno, se lahko ponovno uvede zdravljenje hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitve zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanja hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

Poslabšanja so posebno resna in včasih smrtno nevarna pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo.

*Sočasna okužba s hepatitisom C ali D:* Podatkov o učinkovitosti tenofovirja pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C ali D ni.

*Sočasna okužba z virusom HIV-1 in virusom hepatitisa B:* Zaradi tveganja za nastanek odpornosti virusa HIV se sme dizoproksiltenofovirat pri bolnikih, okuženih z virusoma HIV/HBV, uporabljati samo kot del ustreznega režima kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Bolniki s predobstoječo jetrno



disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (*CART, combination antiretroviral therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja. Vendar pa je treba vedeti, da je lahko zvišanje ALT del očistka virusa HBV med zdravljenjem s tenofovirjem. Glejte "*Poslabšanja hepatitisa*" zgoraj.

#### Uporaba z nekaterimi protivirusnimi zdravili za hepatitis C

Sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata in ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja poveča koncentracije tenofovirja v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z zdravljenjem HIV, ki vključuje dizoproksiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat).

Varnost dizoproksiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezane s sočasnim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in dizoproksiltenofovirata z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem ledvične odpovedi. Bolnike, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sočasno z dizoproksiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati glede neželenih reakcij, ki so povezane z dizoproksiltenofoviratom.

#### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

#### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Starostniki

Dizoprosiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja; zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z dizoprosiltenofoviratom potrebna previdnost.

### Pomožne snovi

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Na osnovi rezultatov z *in vitro* preizkusov in glede na znano pot izločanja tenofovirja je možnost za s CYP450 posredovano interakcijo tenofovirja z drugimi zdravili majhna.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočena

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat ali tenofoviralafenamid.

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.

### *Didanozin*

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

### *Zdravila, ki se izločajo preko ledvic*

Tenofovir se izloča predvsem preko ledvic, zato lahko sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo preko transportnih beljakovin hOAT 1, hOAT 3 ali MRP 4 (npr. cidofovir), poveča serumske koncentracije tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Dizoprosiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2, vendar pa niso omejeni nanje (glejte poglavje 4.4).

Takrolimus lahko vpliva na delovanje ledvic, zato je ob sočasni uporabi takrolimusa in dizoprosiltenofovirata priporočeno skrbno nadzorovati bolnika.

### Druge interakcije

Interakcije med dizoprosiltenofoviratom in drugimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", dvakrat na dan z "b.i.d.", enkrat na dan pa s "q.d.").

**Preglednica 1: Interakcije med dizoproksiltenofoviratom in drugimi zdravili**

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
<b>ZDRAVILA ZA PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</b>		
<b>Protiretrovirusne učinkovine</b>		
<b>Zaviralci proteaze</b>		
atazanavir/ritonavir (300 enkrat dnevno/100 enkrat dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir (400 dvakrat dnevno/100 dvakrat dnevno)	lopinavir/ritonavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre lopinavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
darunavir/ritonavir (300/100 dvakrat dnevno)	darunavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre darunavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoprosiltenofovirata
<b>NRTI-ji (Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze)</b>		
didanozin	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60%	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.4).  Povečanje sistemske izpostavljenosti lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušanih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.
dipivoksiladefovirat	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dizoprosiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z dipivoksiladefoviratom (glejte poglavje 4.4).
entekavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Pri sočasni uporabi dizoprosiltenofovirata in entekavirja ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
<b>Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C</b>		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) <sup>1</sup>	ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 68% C <sub>min</sub> : ↑ 118 %  sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 %  atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 %  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.  To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) <sup>1</sup>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja /ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).



Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + dolutegravir (50 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 65% C <sub>max</sub> : ↑ 61% C <sub>min</sub> : 115%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno /100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42%  velpatasvir: AUC: ↑ 142% C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 301%  atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39%  ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29%  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 39%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.  To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↓28% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↔  darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 39% C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑52%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.  To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↓29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↑ 63%  lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 42% C <sub>min</sub> : ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povebe ofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.  To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21%  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↑ 46% C <sub>min</sub> : ↑ 70%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↓ 53% C <sub>max</sub> : ↓ 47% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 81% C <sub>max</sub> : ↑ 77% C <sub>min</sub> : ↑ 121%	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoprosiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabine/rilpivirine/dizoprosiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↑ 44% C <sub>min</sub> : ↑ 84%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovir (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati previdno s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>



Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

<sup>1</sup> Podatki na podlagi sočasnega odmerjanja ledipasvirja/sofosbuvirja. Pri razporejenem odmerjanju (na 12 ur) so bili rezultati podobni.

<sup>2</sup> Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

<sup>3</sup> Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo s HCV.

#### Študije, opravljene z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in emtricitabina, lamivudina, indinavirja, efavirenza, nelfinavirja, sakinavirja (okrepljenega z ritonavirjem), metadona, ribavirina, rifampicina, takrolimusa ali hormonskega kontracepcijskega sredstva norgestimata/etinilestradiola ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Dizoproksiltenofovirat se mora jemati s hrano, kajti hrana poviša biološko razpoložljivost tenofovirja (glejte poglavje 5.2).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z dizoproksiltenofoviratom. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe dizoproksiltenofovirata med nosečnostjo.

Iz literature izhaja, da izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu v tretjem trimesečju nosečnosti zmanjša tveganje prenosa virusa HBV z matere na otroka, če se dizoproksiltenofovirat daje materam, poleg imunoglobulina proti hepatitisu B in cepljenja proti hepatitisu B pri dojenčkih.

V treh nadzorovanih kliničnih preskušanjih je skupaj 327 nosečnic s kronično okužbo s HBV dobivalo dizoproksiltenofovirat (245 mg) enkrat na dan od 28. do 32. tedna nosečnosti do konca 1. do 2. meseca

po porodu; matere in njihove otroke so spremljali do 12 mesecev po rojstvu. Iz teh podatkov ne izhajajo nobeni varnostni signali.

#### Dojenje

Na splošno mati s hepatitisom B lahko doji otroka, če se novorojenca ob rojstvu ustrezno obravnava za preprečevanje hepatitisa B.

Tenofovir se izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, zato izpostavljenost dojenčkov prek materinega mleka velja za zanemarljivo. Čeprav so dolgoročni podatki omejeni, pri dojenih otrocih niso poročali o neželenih učinkih, zato matere, okužene s HBV, ki uporabljajo dizoproksiltenofovir, lahko dojijo.

Splošno priporočljivo je, naj s HIV okužene matere ne dojijo, da se prepreči prenos HIV na dojenčka.

#### Plodnost

Klinični podatki o vplivu dizoproksiltenofovirata na plodnost so nezadostni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov dizoproksiltenofovirata na plodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom pojavi omotičnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

*HIV-1 in hepatitis B:* Pri bolnikih, ki so prejeli dizoproksiltenofovir, so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne ledvične tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki včasih vodijo k anomalijam na kosteh (redko prispevajo k zlomom). Nadziranje ledvične funkcije se priporoča pri bolnikih, ki prejema zdravilo Dizoproksiltenofovir Zentiva (glejte poglavje 4.4).

*HIV-1:* Neželeni učinki so za pričakovati pri približno 1/3 bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Ponavadi so to blagi do zmerni neželeni učinki v prebavnem traktu. Približno 1% odraslih bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov v prebavnem traktu.

*Hepatitis B:* Neželeni učinki so za pričakovati pri približno 1/4 bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, od katerih jih je večina blaga. V kliničnih študijah bolnikov, okuženih s HBV, je bil najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavljal pri dizoproksiltenofoviratu, navzea (5,4%).

O akutnem poslabšanju hepatitisa so poročali tako pri bolnikih, ki so se zdravili kot pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B (glejte poglavje 4.4).

#### Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Ocena neželenih učinkov za dizoproksiltenofovir temelji na podatkih o varnosti iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila. Vsi neželeni učinki so predstavljeni v preglednici 2.

*Klinične študije za HIV-1:* Ocena neželenih učinkov za HIV-1 v kliničnih študijah temelji na izkušnjah iz dveh študij. Prva zajema 653 predhodno že zdravljenih bolnikov, ki so bili 24 tednov zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom (n = 443) ali placebom (n = 210) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. V drugi dvojno slepi kontrolirani primerjalni študiji je 600 še nezdravljenih bolnikov 144 tednov prejelo 245 mg dizoproksiltenofovirata (n = 299) ali stavudin (n = 301) v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom.

*Klinične študije za hepatitis B:* Ocena neželenih učinkov v kliničnih študijah za HBV temelji primarno na izkušnjah iz dveh dvojno slepih kontroliranih primerjalnih študij, v katerih je 641 odraslih bolnikov s

kroničnim hepatitisom B in kompenzirano jetrno boleznijo 48 tednov prejelo 245 mg dizoproksiltenofovirata na dan (n = 426) ali 10 mg adefovirdipivoksila na dan (n = 215). Neželeni učinki, ki so jih opazili v 384-tedenskem neprekinjenem zdravljenju, so bili v skladu z varnostnim profilom dizoproksiltenofovirata. Po začetnem upadu za približno -4,9 ml/min (z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe) ali -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (z uporabo enačbe za spremembo prehrane pri ledvičnem obolenju [MDRD, *modification of diet in renal disease*]) po prvih 4 tednih zdravljenja je bila stopnja letnega upada ledvične funkcije glede na izhodišče, o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, -1,41 ml/min (z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe) in -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na leto (z uporabo enačbe MDRD).

*Bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo:* Varnostni profil dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo je bil ocenjen v dvojno slepi aktivno kontrolirani študiji (GS-US-174-0108), med katero so bili odrasli bolniki 48 tednov zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali z entekavirjem (n = 22).

V skupini, ki je bila zdravljena z dizoproksiltenofoviratom, je do 48. tedna zdravljenja 7% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka, 9% bolnikov je imelo potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za  $\geq 0,5$  mg/dl ali potrjeno serumsko koncentracijo fosfata  $< 2$  mg/dl; statistično značilnih razlik med kombiniranimi skupinama, ki sta prejemale tenofovir, in skupino, ki je prejela entekavir, ni bilo. Po 168 tednih je 16% (7/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 4% (2/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 14% (3/22) v skupini z entekavirjem doživelo tolerančno napako. 13% (6/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 13% (6/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 9% (2/22) v skupini z entekavirjem je imelo potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za  $\geq 0,5$  mg/dl ali potrjeno serumsko koncentracijo fosfata  $< 2$  mg/dl.

V 168. tednu je bila v tej populaciji bolnikov z dekompenzirano jetrno boleznijo stopnja smrtnosti 13% (6/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 11% (5/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 14% (3/22) v skupini z entekavirjem. Stopnja hepatoceličnega karcinoma je bila 18% (8/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 7% (3/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 9% (2/22) v skupini z entekavirjem.

Bolniki z visokim izhodiščnim številom točk po CPT lestvici so bili bolj izpostavljeni tveganju za nastanek resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki s kroničnim hepatitisom B, rezistentnim na lamivudin:* Novih neželenih učinkov na dizoproksiltenofovirat v randomizirani, dvojno slepi študiji (GS-US-174-0121), v kateri je 280 na lamivudin rezistentnih bolnikov 240 tednov prejelo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (n = 141) ali emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (n = 139), niso opredelili.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, domnevno (vsaj možno) povezani z zdravljenjem, po organskih sistemih in pogostosti. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostosti so definirane kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) ali redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

**Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z dizoproksiltenofoviratom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila**

Pogostnost	Dizoproksiltenofovirat
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Zelo pogosti:	hipofosfatemija <sup>1</sup>
Občasni:	hipokaliemija <sup>1</sup>
Redki:	laktacidoza
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	omotičnost
Pogosti:	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>	

<b>Pogostnost</b>	<b>Dizoproksiltenofovirat</b>
Zelo pogosti:	driska, bruhanje, navzea
Pogosti:	abdominalna bolečina, napenjanje, flatulenca
Občasni:	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti:	povišane vrednosti transaminaz
Redki:	jetrna steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Zelo pogosti:	izpuščaj
Redki:	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva :</i>	
Občasni:	rabdomioliza <sup>1</sup> , mišična oslabelost <sup>1</sup>
Redki:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) <sup>1, 2</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<i>Bolezni sečil:</i>	
Občasni:	povišan kreatinin, proksimalna ledvična tubulopatija (vključno s Fanconijevim sindromom)
Redki:	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) <sup>2</sup> , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije :</i>	
Zelo pogosti:	astenija
Pogosti:	utrujenost

<sup>1</sup> Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot občasno povezan z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

<sup>2</sup> Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7.319).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### HIV-1 in hepatitis B:

##### Ledvična okvara

Ker lahko zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva povzroči ledvično poškodbo, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8 *Povzetek varnostnega profila*). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoproksiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

##### Laktacidoza

Pri uporabi dizoproksiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter, in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

##### HIV-1:

##### Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

### Hepatitis B:

#### Poslabšanja hepatitisa med zdravljenjem

V študijah pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi, so se zvišanja ALT med zdravljenjem za > 10-kratno vrednost ZMN (zgornje meje normalne vrednosti) in > 2-kratno vrednost izhodiščne vrednosti pojavila pri 2,6% bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom. Mediana časa do zvišanja ALT med zdravljenjem je bila 8 tednov, zvišanje se je ob neprekinjenem zdravljenju prenehalo, v večini primerov pa je bilo povezano z zmanjšanjem virusne obremenitve za  $\geq 2 \log_{10}$  kopij/ml, ki se je zgodilo pred zvišanjem ALT ali pa je sovpadalo z njim. Med zdravljenjem je priporočeno občasno spremljati delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).

#### Poslabšanja hepatitisa po prekinitvi zdravljenja

Pri bolnikih, okuženih s HBV, so se po prekinitvi zdravljenja HBV pokazali klinični in laboratorijski znaki poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

#### HIV-1

Ocena neželenih učinkov temelji na dveh randomiziranih študijah (študija GS-US-104-0321 in študija GS-US-104-0352) s 184 pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV-1 (starimi 2 do < 18 let), ki so se 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom (n = 93) ali placebom/aktivnim primerjanim zdravilom (n = 91) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, so bili v skladu s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z dizoproksiltenofoviratom pri odraslih (glejte poglavji 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici* in 5.1).

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih. Pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, so pri osebah, ki so prejemale dizoproksiltenofovirat, opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so prejemale placebo. Pri otrocih, okuženih s HIV-1, so pri osebah, ki so prešle na dizoproksiltenofovirat, opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vseboval stavudin ali zidovudin (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je 8 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu (mediana izpostavljenosti dizoproksiltenofoviratu 331 tednov), zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih dogodkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjen nivo hitrosti glomerularne filtracije (GFR) med 70 in 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Med njimi so imeli 3 bolniki klinično pomembno zmanjšanje ocenjene GFR, ki se je po prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata izboljšala.

#### Kronični hepatitis B

Ocena neželenih učinkov temelji na randomizirani študiji (študija GS-US-174-0115) s 106 mladostniki (starimi 12 do < 18 let) s kroničnim hepatitisom B, ki so se 72 tednov zdravili s 245 mg dizoproksiltenofoviratom (n = 52) ali placebom (n = 54), in drugi randomizirani študiji (študija GS-US-174-0144) z 89 bolniki s kroničnim hepatitisom B (starimi 2 do < 12 let), ki so se 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom (n = 60) ali placebom (n = 29). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z dizoproksiltenofoviratom, so bili v skladu s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z dizoproksiltenofoviratom pri odraslih (glejte poglavji 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici* in 5.1).

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HBV, starih 2 do < 18 let. Pri osebah, ki so prejemale dizoproksiltenofovir, so opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so prejemale placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Druga(e) posebna(e) populacija(e)

##### *Starostniki*

Dizoproksiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z dizoproksiltenofoviratom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Ker lahko dizoproksiltenofovir povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z zdravilom Dizoproksiltenofovir Zentiva (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba dizoproksiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.8 in 5.3) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

#### Zdravljenje

Tenofovir se lahko odstrani s hemodializo; vrednost mediane hemodializnega očistka za tenofovir je 134 ml/min. Ni znano, ali se lahko tenofovir odstrani s peritonealno dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF07

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Dizoproksiltenofovirjev fosfat je fosfatna sol predzdravila dizoproksiltenofovirata. Dizoproksiltenofovir se absorbira in pretvori v učinkovino tenofovir, ki je analog nukleozid (nukleotid) monofosfata. Tenofovir se nato pretvori s sestavnimi celičnimi encimi v aktivni metabolit, tenofovir difosfat, ki obligatorno prekine sintezo DNA. Znotrajcelični razpolovni čas ( $T_{1/2}$ ) tenofovir difosfata je 10 ur v aktiviranih celicah ter 50 ur v mirujočih mononuklearnih celicah periferne krvi (*PBMC*, *peripheral blood mononuclear cells*). Tenofovir difosfat zavira reverzno transkriptazo virusa HIV-1 in polimerazo virusa HBV z direktno kompeticijo za vezavo z naravnim dezoksiribonukleotidnim substratom in potem, ko je vključen v DNA, povzroči prekinitev njene sinteze. Tenofovir difosfat je šibek zaviralec celičnih polimeraz  $\alpha$ ,  $\beta$  in  $\gamma$ . Tenofovir ni pokazal učinkov na sintezo mitohondrijske DNA ali na nastajanje mlečne kisline pri koncentracijah do 300  $\mu\text{mol/l}$  pri *in vitro* analizah.

### *Informacije, ki se nanašajo na virus HIV*

*Protivirusna aktivnost proti virusu HIV in vitro:* 50% inhibitorna koncentracija (EC50) tenofovirja za divji tip laboratorijskega seva HIV-1IIB znaša 1-6  $\mu\text{mol/l}$  v limfoidnih celičnih linijah in EC50 za primarne izolate HIV-1 podtipa B je 1,1  $\mu\text{mol/l}$  v PBMC. Tenofovir je prav tako aktiven proti podtipom HIV-1 A, C, D, E, F, G in O in proti HIVBaL v primarnih monocitih/makrofagih. Tenofovir kaže *in vitro* aktivnost proti HIV-2 z EC50 4,9  $\mu\text{mol/l}$  v MT-4 celicah.

*Rezistenca:* *In vitro* in pri nekaterih bolnikih so bili izbrani sevi HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofovir in z mutacijo reverzne transkriptaze K65R (glejte razdelek Klinična učinkovitost in varnost). Uporabi dizoproksiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih s sevom nosilcem K65R mutacije, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je s tenofovirjem izbrana substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1 povzročila zmanjšano občutljivost za tenofovir.

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili, so ocenili aktivnost 245 mg dizoproksiltenofovirata proti sevom virusa HIV-1, odpornim na nukleozidne zaviralce. Rezultati so pokazali, da so bolniki, katerih HIV je izražal tri ali več mutacij, povezanih z analogom timidina (*TAM*, *thymidine-analogue associated mutations*), ki so vsebovale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, kazali zmanjšan odziv na zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost dizoproksiltenofovirata so dokazali pri že zdravljenih in še nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1, v 48 oziroma 144 tednov trajajočih študijah.

V študijo GS-99-907 je bilo vključenih 550 predhodno že zdravljenih odraslih bolnikov. Prejemali so placebo ali 245 mg dizoproksiltenofovirat 24 tednov. Ob začetku študije je bilo srednje število CD4 celic 427 celic/ $\text{mm}^3$ , srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 3,4  $\log_{10}$  kopij/ml (78% bolnikov je imelo virusno obremenitev < 5.000 kopij/ml) in srednje trajanje predhodnega zdravljenja HIV je bilo 5,4 let. Genotipska analiza HIV izolatov pri 253 bolnikih je ob začetku študije odkrila, da ima 94% bolnikov HIV-1 mutacije za rezistenco povezane z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, 58% je imelo mutacije, povezane s proteaznimi zaviralci, in 48% je imelo mutacije, povezane z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

V 24. tednu je časovno vrednotena povprečna sprememba od začetne vrednosti izražena kot  $\log_{10}$  plazemske koncentracije HIV-1 RNA (DAVG24) znašala -0,03  $\log_{10}$  kopij/ml pri bolnikih, ki so prejemali placebo in -0,61  $\log_{10}$  kopij/ml pri prejemnikih 245 mg dizoproksiltenofovirata ( $p < 0,0001$ ). Statistično značilna razlika v prid 245 mg dizoproksiltenofoviratu je bila opažena v časovno vrednoteni srednji vrednosti spremembe od začetne vrednosti v 24. tednu (DAVG24) pri številu CD4 (+13 celic/ $\text{mm}^3$  za 245 mg dizoproksiltenofovirat proti -11 celic/ $\text{mm}^3$  za placebo,  $p = 0,0008$ ). Protivirusni učinek dizoproksiltenofovirata je bil izražen skozi 48 tednov (DAVG48 je bila -0,57  $\log_{10}$  kopij/ml, delež pacientov z HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml je bil 41%, s pod 50 kopij/ml pa 18%). Osem (2%) bolnikov, zdravljenih z 245 mg dizoproksiltenofoviratom, je razvilo K65R mutacijo v teku prvih 48 tednov.

144 tednov trajajoča, dvojno slepa, aktivno kontrolirana faza študije GS-99-903 je ocenjevala učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata napram stavudinu pri uporabi v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1, še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Ob začetku študije je bilo srednje število CD4 celic 279 celic/ $\text{mm}^3$ , srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 4,91  $\log_{10}$  kopij/ml; 19% bolnikov je imelo simptome okužbe s HIV-1 in 18% je imelo AIDS. Bolniki so bili razvrščeni glede na začetno vrednost HIV-1 RNA in števila CD4 celic. 43 % bolnikov je imelo začetno vrednost virusne obremenitve > 100.000 kopij/ml in 39 % je imelo število CD4 celic < 200 celic/ml.

V analizi populacije, namenjene za zdravljenje (pomanjkanje podatkov in sprememba protiretrovirusne terapije se smatra kot neuspeh), je bil delež bolnikov s HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml 80% in bolnikov z manj kot 50 kopijami/ml 76% v 48. tednu zdravljenja z 245 mg dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s 84% in 80% v stavudinski skupini. V 144. tednu je bil delež bolnikov s HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml

71% in bolnikov z manj kot 50 kopij/ml 68% v skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s 64% in 63% v stavudinski skupini.

Srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti za HIV-1 RNA in število CD4 je bila v 48. tednu zdravljenja podobna v obeh zdravljenih skupinah (-3,09 log<sub>10</sub> kopij/ml, +169 celic/mm<sup>3</sup> pri 245 mg dizoproksiltenofoviratu ter -3,09 log<sub>10</sub> kopij/ml, +167 celic/mm<sup>3</sup> pri stavudinski skupini). V 144. tednu zdravljenja je ostala srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti podobna v obeh zdravljenih skupinah (-3,07 log<sub>10</sub> kopij/ml in +263 celic/mm<sup>3</sup> v skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom ter -3,03 log<sub>10</sub> kopij/ml in +283 celic/mm<sup>3</sup> v stavudinski skupini). Ne glede na začetno vrednost HIV-1 RNA in števila CD4 je bil odziv na zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofoviratom enak.

Mutacija K65R se je pojavila pri bolnikih v dizoproksiltenofoviradni skupini v rahlo zvišanem odstotku kot pri aktivni kontrolni skupini (2,7% napram 0,7%). V vseh primerih je bila rezistenca na efavirenz oziroma lamivudin ali predhodno obstoječa ali pa sočasna z razvojem K65R. V skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom je imelo 8 bolnikov HIV, ki je izražal mutacijo K65R, pri 7 od teh se je ta pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja, pri enem pa v 96. tednu. Do 144. tedna niso opazili nobenega nadaljnjega razvoja K65R. Pri enem bolniku v skupini z dizoproksiltenofoviratom se je pri virusu razvila substitucija K70E. Niti genotipske niti fenotipske analize niso podale dokazov za druge poti razvoja rezistence na tenofovir.

#### *Informacije, ki se nanašajo na virus HBV*

*Protivirusna aktivnost proti virusu HBV in vitro:* Protivirusno aktivnost tenofovirja proti virusu HBV *in vitro* so ocenili na celični liniji HepG2 2.2.15. Vrednosti EC<sub>50</sub> za tenofovir so bile v razponu od 0,14 do 1,5 μmol/l, vrednosti CC<sub>50</sub> (50% citotoksične koncentracije) pa so bile > 100 μmol/l.

*Rezistenca:* Mutacij virusa HBV, povezanih z rezistenco na dizoproksiltenofovirat, niso odkrili (glejte razdelek Klinična učinkovitost in varnost). V celičnih preiskavah so bili sevi HBV z mutacijami rtV173L, rtL180M in rtM204I/V, povezanimi z rezistenco na lamivudin in telbivudin, 0,7- do 3,4-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Sevi virusa HBV z mutacijami rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V in rtM250V, povezanimi z rezistenco na entekavir, so bili 0,6- do 6,9-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Sevi virusa HBV z mutacijami rtA181V in rtN236T, povezanimi z rezistenco na adefovir, so bili 2,9- do 10-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Virusi z mutacijo rtA181T so ostali občutljivi za tenofovir, vrednosti EC<sub>50</sub> pa so bile 1,5-krat večje kot pri divjem tipu virusa.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Dokaz uspešnosti dizoproksiltenofovirata pri kompenzirani in dekompenzirani boleznii temelji na viroloških, biokemijskih in seroloških odzivih pri odraslih s kroničnim hepatitisom B, pozitivnim na HBeAg in negativnim na HBeAg. Med zdravljenimi bolniki so bili takšni, ki se predhodno še niso zdravili, bolniki, ki so že prejeli lamivudin, bolniki, ki so že prejeli dipivoksiladefovirat in bolniki, ki so imeli ob izhodiščni točki mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na lamivudin in/ali na dipivoksiladefovirat. Korist je bila dokazana tudi na osnovi histoloških odzivov bolnikov s kompenzirano boleznijo.

#### *Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo v 48. tednu (študiji GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103)*

Rezultati iz 48 tednov dveh randomiziranih dvojno slepih študij 3. faze, v katerih so primerjali dizoproksiltenofovirat in dipivoksiladefovirat pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo, so prikazani v preglednici 3 spodaj. V študiji GS-US-174-0103 je sodelovalo 266 (naključno razporejenih in zdravljenih) bolnikov, pozitivnih na HBeAg, v študiji GS-US-174-0102 pa je sodelovalo 375 (naključno razporejenih in zdravljenih) bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAb.

V obeh študijah je bil dizoproksiltenofovirat pomembno učinkovitejši od dipivoksiladefovirata v primarnem izidu učinkovitosti študije, popolnemu odzivu (opredeljeni kot ravni HBV DNA < 400 kopij/ml in izboljšanju za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (*Knodell Necroinflammatory Score*) brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (*Knodell Fibrosis*)). Zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata je bilo povezano tudi s pomembno večjim deležem



bolnikov z < 400 kopij/ml HBV DNA, v primerjavi z zdravljenjem z 10 mg dipivoksiladefovirata. Pri obeh zdravljenjih je bil v 48. tednu histološki odziv podoben (opredeljen kot izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (glejte preglednico 3 spodaj).

V študiji GS-US-174-0103 je imel v 48. tednu pomembno večji delež bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirata, normalizirane ravni ALT in dosegel izgubo HBsAg, kot v skupini, ki je prejela dipivoksiladefovirata (glejte preglednico 3 spodaj).

**Preglednica 3: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg, v 48. tednu**

Parameter	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)		Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)	
	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 250	10 mg dipivoksil- adefovirata n = 125	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 176	10 mg dipivoksil- adefovirata n = 90
<b>Popolni odziv (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologija</b> Histološki odziv (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana zmanjšanja HBV DNA v primerjavi z izhodiščno točko<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopij/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Normalizirana ALT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologija (%)</b> Izguba/serološka konverzija HbeAg	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	22/21	18/18
Izguba/serološka konverzija HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Vrednost p v primerjavi z dipivoksiladefoviratom < 0,05.

<sup>a</sup> Popolni odziv, opredeljen kot ravni HBV DNA < 400 kopij/ml in izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici.

<sup>b</sup> Izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici.

<sup>c</sup> Mediana sprememba HBV DNA v primerjavi z izhodiščno točko le odraža razliko med izhodiščno točko HBV DNA in mejo zaznavanja pri določanju vsebnosti.

<sup>d</sup> V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravno ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

Dizoproksiltenofovirata je bil povezan s pomembno večjim deležem bolnikov z ravnimi HBV DNA, ki jih ni bilo mogoče zaznati (< 169 kopij/ml [< 29 i.e./ml]; meja kvantifikacije pri Roche Cobas Taqmanovem preskusu HBV), v primerjavi z dipivoksiladefoviratom (študija GS-US-174-0102 91% v primerjavi s 56% in študija GS-US-174-0103 69% v primerjavi z 9%).

Pri kombinaciji študij GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 je bil odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z nukleozidi (n = 51), in bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi (n = 375), ter pri bolnikih z normalno ravno ALT (n = 21) in nenormalno ravno ALT (n = 405), ob izhodiščni točki, primerljiv. 49 od 51 bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, je predhodno prejelo lamivudin. 73% bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, in 69% bolnikov, ki še niso

bili zdravljeni z nukleozidi, je doseglo popoln odziv na zdravljenje; 90% bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, in 88% bolnikov, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi, je doseglo supresijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Supresijo HBV DNA < 400 kopij/ml so dosegli vsi bolniki z normalno ravnijo ALT ob izhodiščni točki in 88% bolnikov z nenormalno ravnijo ALT ob izhodiščni točki.

*Izkušnje po 48. tednu v študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103*

V študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103, po 48-tedenskem dvojno slepem zdravljenju (bodisi z dizoproksiltenofoviratom 245 mg ali z dipivoksiladefoviratom 10 mg) so bolniki brez prekinitve prešli na nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom. V študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 je do 384. tedna sodelovanje v študiji nadaljevalo 77% oziroma 61% bolnikov. V 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu so bili virusna supresija ter biokemični in serološki odzivi ohranjeni pri neprekinjenem zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (glejte preglednici 4 in 5 spodaj).

**Preglednica 4: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg, v 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu nezaslepljenega zdravljenja**

Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)												
Parameter <sup>a</sup>	245 mg dizoproksiltenofovira n = 250						10 mg dipivoksiladefovira prehod na 245 mg dizoproksiltenofovira n = 125					
Teden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%) &lt; 400 kopij/ml (&lt; 69 i.e./ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%) Normalizirana ALT<sup>d</sup></b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologija (%) Izguba/serološka konverzija HBeAg</b>	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna	nave-dba smise- Ino ni potre-bna
<b>Izguba/serološka konverzija HBsAg</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Na podlagi algoritma dolgoročne ocenitve (*Long Term Evaluation* algorithm - LTE) - Bolniki, ki prenehajo sodelovati v študiji kadar koli pred 384. tednom zaradi izida, opredeljenega v protokolu, kot tudi tisti, ki dopolnijo 384 tednov, so vključeni v denominator.

<sup>b</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>c</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>d</sup> V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravno ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

<sup>e</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>f</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>g</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>h</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>i</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>j</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>k</sup> En bolnik v tej skupini je postal prvič negativen na HBsAg ob obisku v 240. tednu, kar je ostalo ves čas študije do trenutka prvega zbiranja podatkov. Izguba HBsAg je bila dokončno potrjena ob naslednjem obisku.

<sup>l</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>m</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>n</sup> Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (KM-dizoproksiltenofovirat).

<sup>o</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>p</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

**Preglednica 5: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, pozitivnih na HBeAg, v 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu nezaslepljenega zdravljenja**

študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)												
Parameter <sup>a</sup>	245 mg dizoproksiltenofovirata n = 176						10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksiltenofovirata n = 90					
Teden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
HBV DNA (%) < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizirana ALT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
Izguba/serološka konverzija HBeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Izguba/serološka konverzija HBsAg	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Na podlagi algoritma dolgoročne ocenitve (*Long Term Evaluation* algorithm - LTE) - Bolniki, ki prenehajo sodelovati v študiji kadar koli pred 384. tednom zaradi izida, opredeljenega v protokolu, kot tudi tisti, ki dopolnijo 384 tednov, so vključeni v denominator.

<sup>b</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>c</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>d</sup> V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravno ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

<sup>e</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>f</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

<sup>g</sup> Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, vključno s podatki, zbranimi po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

- <sup>i</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.
- <sup>j</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.
- <sup>k</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.
- <sup>l</sup> Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (KM–dizoproksiltenofovirat).
- <sup>m</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.
- <sup>n</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.
- <sup>o</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.
- <sup>p</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

Podatki o biopsiji jeter ob izhodišču in v 240. tednu so na voljo za 331/489 bolnikov, ki so ostali v študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 v 240. tednu (glejte preglednico 6 spodaj). 95% (225/237) bolnikov brez ciroze ob izhodiščni točki in 99% (93/94) bolnikov s cirozo ob izhodiščni točki ni kazalo spremembe ali pa kazalo izboljšanje fibroze (stopnja fibroze po Ishak-u). Od 94 bolnikov s cirozo ob izhodiščni točki (stopnja fibroze po Ishak-u: 5 – 6) jih 26% (24) ni doživelo spremembe v stopnji fibroze po Ishak-u in 72% (68) je doživelo nazadovanje ciroze do 240. tedna z zmanjšanjem stopnje fibroze po Ishak-u za vsaj 2 točki.

**Preglednica 6: Histološki odziv (%) pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg v 240. tednu v primerjavi z izhodiščno točko**

	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)		Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)	
	245 mg dizoproksil- tenofovirata n = 250 <sup>c</sup>	10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksil- tenofovirata n = 125 <sup>d</sup>	245 mg dizoproksil- tenofovirata n = 176 <sup>c</sup>	10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksil- tenofovirata n = 90 <sup>d</sup>
Histološki odziv <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> V populaciji, ki so jo uporabili za histološko analizo, so bili samo bolniki, za katere so bili na voljo podatki o biopsiji jeter (manjkajoči = izključeni) do 240. tedna. Odziv po dodajanju emtricitabina je izključen (skupaj 17 oseb v obeh študijah).

<sup>b</sup> Izboljšanje za vsaj 2 točki v stopnji vnetja in nekroze po Knodell-u brez poslabšanja v stopnji fibroze po Knodell-u.

<sup>c</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje.

<sup>d</sup> 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

*Izkušnje pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV, ki so že jemali lamivudin*

V randomizirani, 48-tedenski dvojno slepi kontrolirani študiji z 245 mg dizoproksiltenofovirata pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV-1 in kroničnim hepatitisom B, ki so predhodno prejeli lamivudin (študija ACTG 5127), je bila pri bolnikih, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela tenofovir, povprečna serumska koncentracija HBV DNA ob izhodiščni točki 9,45 log<sub>10</sub> kopij/ml (n = 27). Pri bolnikih, za katere obstajajo podatki za 48 tednov, je bilo zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata povezano s povprečno spremembo koncentracije HBV DNA v serumu

od izhodiščne točke  $-5,74 \log_{10}$  kopij/ml ( $n = 18$ ). Poleg tega je 61% bolnikov imelo normalne koncentracije ALT v 48. tednu.

*Izkušnje pri bolnikih s persistentno replikacijo virusa (študija GS-US-174-0106)*

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata ali 245 mg dizoproksiltenofovirata in 200 mg emtricitabina sta bili vrednoteni v randomizirani, dvojno slepi študiji (študija GS-US-174-0106), pri odraslih bolnikih, pozitivnih na HBeAg in negativnih na HBeAg, s persistentno viremijo (HBV DNA  $\geq 1.000$  kopij/ml), med prejemanjem 10 mg dipivoksiladefovirata več kot 24 tednov. V izhodiščni točki je bilo 57% bolnikov, naključno razporejenih v skupino z dizoproksiltenofoviratom, v primerjavi s 60% bolnikov, naključno razporejenih v skupino z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, predhodno zdravljenih z lamivudinom. Skupno je bil v 24. tednu zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom rezultat pri 66% (35/53) bolnikov s HBV DNA  $< 400$  kopij/ml ( $< 69$  i.e./ml) v primerjavi z 69% (36/52) bolnikov, zdravljenih z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom ( $p = 0,672$ ). Poleg tega je imelo 55% (29/53) bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom HBV DNA, ki ga ni bilo mogoče zaznati ( $< 169$  kopij/ml [ $< 29$  i.e./ml]; meja kvantifikacije pri Roche Cobas TaqManovem preskusu HBV) v primerjavi s 60% (31/52) bolnikov, zdravljenih z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom ( $p = 0,504$ ). Primerjave med skupinami zdravljenja po 24. tednu je bilo težko razlagati, ker so imeli raziskovalci na voljo možnost stopnjevati zdravljenje v nezaslepljeno zdravljenje z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. Dolgoročne študije za ocenitev koristi in tveganj dvojnega zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, okuženih samo s HBV, potekajo.

*Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo po 48 tednih (študija GS-US-174-0108)*

Študija GS-US-174-0108 je randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija za ovrednotenje varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovirata ( $n = 45$ ), emtricitabina in dizoproksiltenofovirata ( $n = 45$ ) in entekavirja ( $n = 22$ ) pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo. V skupini, ki je bila zdravljena z dizoproksiltenofoviratom, so imeli bolniki ob izhodiščni točki povprečno število točk po CPT lestvici 7,2, povprečno koncentracijo HBV DNA  $5,8 \log_{10}$  kopij/ml in povprečno serumsko koncentracijo ALT 61 e./l. 42% (19/45) bolnikov je bilo predhodno najmanj 6 mesecev zdravljenih z lamivudinom, 20% (9/45) bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z dipivoksiladefoviratom in 9 izmed 45 bolnikov (20%) je imelo ob izhodiščni točki mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na lamivudin in/ali dipivoksiladefovirat. Koprimaryna varnostna izida sta bila prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka in potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za  $\geq 0,5$  mg/dl ali potrjena serumska koncentracija fosfata za  $< 2$  mg/dl.

Pri bolnikih, ki so po CPT lestvici dosegli  $\leq 9$  točk, je 74% (29/39) bolnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in 94% (33/35) bolnikov v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, po 48 tednih zdravljenja doseglo serumsko koncentracijo HBV DNA  $< 400$  kopij/ml.

V splošnem so podatki, izpeljani iz te študije, preveč omejeni, da bi iz njih lahko potegnili dokončne zaključke o primerjavi emtricitabina in dizoproksiltenofovirata z dizoproksiltenofoviratom (glejte spodnjo preglednico 7).

**Preglednica 7: Parametri varnosti in učinkovitosti pri dekompenziranih bolnikih v 48. tednu zdravljenja**

Parameter	Študija 174-0108		
	dizoproksiltenofovirat 245 mg ( $n = 45$ )	emtricitabin 200 mg / dizoproksiltenofovirat 245 mg ( $n = 45$ )	entekavir (0,5 mg ali 1 mg) $n = 22$
<b>tolerančna napaka (trajna prekinitev zdravljenja s študijskim zdravilom zaradi neželenega učinka, povezanega z zdravljenjem)</b>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
n (%) <sup>a</sup>			

Parameter	Študija 174-0108		
	dizoproksil-tenofovirat 245 mg (n = 45)	emtricitabin 200 mg / dizoproksil-tenofovirat 245 mg (n = 45)	entekavir (0,5 mg ali 1 mg) n = 22
<b>potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za <math>\geq 0,5</math> mg/dl od izhodiščne vrednosti ali potrjena serumska koncentracija fosfata za <math>&lt; 2</math> mg/dl (%)<sup>b</sup></b>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>HBV DNA n (%)</b> < 400 kopij/ml	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
n (%)			
<b>ALT n (%)</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Normalne koncentracije ALT			
<b><math>\geq 2</math> točki nižje število točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo</b>	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
n (%)			
<b>Povprečna sprememba števila točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo</b>	-0.8	-0.9	-1.3
<b>Povprečna sprememba števila točk po modelu MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>, Model za ledvično obolenje v končni fazi) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo</b>	-1.8	-2.3	-2.6

<sup>a</sup> Vrednost p za kombinirani skupini, ki sta vsebovali tenofovir, v primerjavi s skupino z entekavirjem = 0,622,

<sup>b</sup> Vrednost p za kombinirani skupini, ki sta vsebovali tenofovir, v primerjavi s skupino z entekavirjem = 1,000.

#### *Izkušnje po 48. tednu v študiji GS-US-174-0108*

Z uporabo nekončanega zdravljenja/zamenjave zdravljenja = analize neuspeha je 50% (21/42) bolnikov, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, 76% (28/37) bolnikov, ki so prejeli emtricitabin in dizoproksiltenofovirat in 52% (11/21) bolnikov, ki so prejeli entekavir, doseglo HBV DNA < 400 kopij/ml v 168. tednu.

#### *Izkušnje pri bolnikih s HBV, rezistentnim na lamivudin, v 240. tednu (študija GS-US-174-0121)*

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovira so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji (GS-US-174-0121) pri bolnikih, pozitivnih na HBeAg in negativnih na HBeAg (n = 280), s kompenzirano jetrno boleznijo, z viremijo (HBV DNA  $\geq 1.000$  i.e./ml), in genotipsko dokazano rezistenco na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Le pet bolnikov je imelo ob izhodišču mutacije, povezane z rezistenco na adefovir. 141 odraslih bolnikov je bilo randomiziranih v skupino z dizoproksiltenofoviratom in 139 odraslih bolnikov v skupino z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. Demografske značilnosti ob izhodišču so bile med obema skupinama zdravljenja podobne: ob izhodišču je bilo 52,5% bolnikov negativnih na HBeAg, 47,5% jih je bilo pozitivnih na HBeAg, povprečna raven HBV DNA je bila 6,5 log<sub>10</sub> kopij/ml in povprečna vrednost ALT je bila 79 e./l.

Po 240. tednih zdravljenja je imelo 117 od 141 bolnikov (83%), randomiziranih na dizoproksiltenofovirat, HBV DNA < 400 kopij/ml in 51 od 79 bolnikov (65%) je imelo normalizacijo ALT. Po 240. tednih zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom je imelo 115 od 139 bolnikov (83%) HBV DNA < 400 kopij/ml in 59 od 83 bolnikov (71%) je imelo normalizacijo ALT.

Med bolniki, pozitivnimi na HBeAg, randomiziranimi za dizoproksiltenofovirat, je imelo 16 od 65 bolnikov (25%) izgubo HBeAg in 8 od 65 bolnikov (12%) je imelo serološko konverzijo anti-HBe do konca 240. tedna. Pri bolnikih, pozitivnih na HBeAg, randomiziranih za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, je imelo 13 od 68 bolnikov (19%) izgubo HBeAg in 7 od 68 bolnikov (10%) je imelo serološko konverzijo anti-HBe do konca 240. tedna. Dva bolnika, randomizirana za dizoproksiltenofovirat, sta imela izgubo HBsAg do 240. tedna in noben ni imel serološke konverzije anti-HBs. Pet bolnikov, randomiziranih za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, je imelo izgubo HBsAg, 2 od teh 5 bolnikov pa sta imela serološko konverzijo anti-HBs.

#### *Klinična rezistenca*

Pri 426 bolnikih, negativnih na HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) in pozitivnih na HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), ki so jih na začetku naključno razporedili v skupino, ki je prejela dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, nato pa so nadaljevali z nezaslepljenim zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom so ocenili genotipske spremembe HBV-polimeraze od izhodiščne točke. Genotipska ocena, ki so jo opravili pri vseh bolnikih s HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) in 384. (n = 2) tednu, ko so prejeli monoterapijo z dizoproksiltenofoviratom, je pokazala, da se niso razvile nobene mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

Pri 215 bolnikih, negativnih na HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) in pozitivnih na HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90), ki so jih na začetku naključno razporedili v skupino, ki je prejela dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, nato pa so nadaljevali z nezaslepljenim zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom, so ocenili genotipske spremembe HBV-polimeraze od izhodiščne točke. Genotipska ocena, ki so jo opravili pri vseh bolnikih s HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) in 384. (n = 2) tednu, ko so prejeli monoterapijo z dizoproksiltenofoviratom, je pokazala, da se niso razvile nobene mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V študiji GS-US-174-0108, je 45 bolnikov (vključno z 9 bolniki z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin in/ali dipivoksiladefoviratom ob izhodiščni točki) do 168 tednov prejelo dizoproksiltenofovirat. Genotipski podatki izolatov ob izhodišču in HBV zdravljenih bolnikov so bili na voljo za 6/8 bolnikov s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. tednu. V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat. Genotipsko analizo so opravili za 5 bolnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom po 48. tednu. Pri nobenem bolniku niso ugotovili nobenih substitucij aminokislin, povezanih z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V študiji GS-US-174-0121 je 141 bolnikov s substitucijami ob izhodiščni točki, povezanimi z rezistenco na lamivudin, do 240 tednov prejelo dizoproksiltenofovirat. Kumulativno so bili 4 bolniki, ki so imeli viremično epizodo (HBV DNA > 400 kopij/ml) ob zadnji časovni točki zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom. Med njimi so sekvenčni podatki izolatov ob izhodišču in HBV zdravljenih bolnikov na voljo za 2 od 4 bolnikov. V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V pediatrični študiji (GS-US-174-0115) je 52 bolnikov (vključno s 6 bolniki z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin ob izhodiščni točki) do 72 tednov najprej prejelo slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, nato pa je 51/52 bolnikov prešlo na nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (skupina dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat). Genotipsko ocenitev so opravili pri vseh bolnikih v tej skupini s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. tednu (n = 6), 72. tednu (n = 5), 96. tednu (n = 4), 144. tednu (n = 2) in 192. tednu (n = 3). 54 bolnikov (vključno z 2 bolnikoma z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin ob izhodiščni točki) je 72 tednov prejelo slepo zdravljenje s placebom, 52/54 bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (skupina PLB–dizoproksiltenofovirat). Genotipsko ocenitev so opravili pri vseh bolnikih v tej skupini s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 96. tednu (n = 17), 144. tednu (n = 7) in 192. tednu (n = 8). V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V pediatrični študiji (GS-US-174-0144) so bili genotipski podatki izolatov ob izhodišču in HBV zdravljenih bolnikov, ki so zaslepljeno prejeli dizoproksiltenofovirat, na voljo za 9 od 10 bolnikov v 48. tednu, ki so imeli koncentracijo HBV DNA v plazmi > 400 kopij/ml. Genotipski podatki izolatov HBV ob izhodišču in med zdravljenjem pri bolnikih, ki so po najmanj 48 tednih zaslepljenega zdravljenja, bodisi z dizoproksiltenofoviratom (skupina dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat) ali placebom (skupina PLB–dizoproksiltenofovirat), prešli na nezaslepljeno zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, so bili na voljo za 12 od 16 bolnikov v 96. tednu, 4 od 6 bolnikov v 144. tednu in 4 od 4 bolnikov v 192. tednu s koncentracijo HBV DNA v plazmi > 400 kopij/ml. V teh izolatih do 48., 96., 144. ali 192. tedna niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

#### Pediatrična populacija

*HIV-1:* V študiji GS-US-104-0321 so 87 predhodno že zdravljenih mladostnikov, okuženih z virusom HIV-1, starih 12 do < 18 let, 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom (OBR – optimised background regimen). Zaradi omejitev študije koristi dizoproksiltenofovira v primerjavi s placebom v 24. tednu na podlagi ravni plazemski HIV-1 RNA niso dokazali. Vendar se koristi pričakujejo za populacijo mladostnikov na podlagi ekstrapolacije podatkov pri odraslih in primerljivih podatkov o farmakokinetiki (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom ali placebom, je bil ob izhodišču povprečni Z-indeks MGK ledvene hrbtenice -1,004 oziroma -0,809, in povprečni Z-indeks MGK za celo telo -0,866 oziroma -0,584. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili -0,215 oziroma -0,165 za Z-indeks MGK ledvene hrbtenice ter -0,254 oziroma -0,179 za Z-indeks MGK za celo telo za skupino, ki je prejela dizoproksiltenofovirat oziroma za skupino, ki je prejela placebo. Povprečno povečanje stopnje MGK je bilo v skupini z dizoproksiltenofoviratom manjše v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu je šest mladostnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom doživelo znatno izgubo MGK ledvene hrbtenice (opredeljeno kot izguba > 4%). Med 28 bolniki, ki so se 96 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom, so se Z-indeksi MGK zmanjšali za -0,341 za ledveno hrbtenico in -0,458 za celo telo.

V študiji GS-US-104-0352 so 97 predhodno že zdravljenih bolnikov, starih 2 do < 12 let, s stabilno virološko supresijo z režimom, ki je vseboval stavudin ali zidovudin, randomizirali v skupino, v kateri so stavudin ali zidovudin nadomestili z dizoproksiltenofoviratom (n = 48), ali skupino, v kateri so nadaljevali s prvotnim režimom (n = 49), za 48 tednov. V 48. tednu je 83% bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 92% bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, imelo koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml. Na razliko v deležu bolnikov, ki so ohranili < 400 kopij/ml v 48. tednu, je v glavnem vplivalo večje število prekinitvev v skupini zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91% bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 94% bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml.

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih. Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom ali stavudinom ali zidovudinom, je bil ob izhodišču povprečni Z-indeks MGK ledvene hrbtenice -1,034 oziroma -0,498, in povprečni Z-indeks MGK za celo telo -0,471 oziroma -0,386. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec randomizirane faze) sta bili 0,032 oziroma 0,087 za Z-indeks MGK ledvene hrbtenice in -0,184 oziroma -0,027 za Z-indeks MGK za celo telo za skupino, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, oziroma za skupino, ki je prejela stavudin ali zidovudin. Povprečno povečanje kostne gostote ledvene hrbtenice v 48. tednu je bila podobna v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Povečanje kostne gostote za celo telo je bilo v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri 1 osebi, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in pri nobeni osebi, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, se je v 48. tednu pojavila pomembna izguba (> 4%) MGK ledvene hrbtenice. Z-indeksi MGK so se pri 64 osebah, ki so se 96 tednov zdravile z dizoproksiltenofoviratom, zmanjšali za -0,012 za ledveno hrbtenico in za -0,338 za celo telo. Z-indeksi MGK niso bili prilagojeni telesni višini in masi.



V študiji GS-US-104-0352 je 8 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu, prenehalo z jemanjem študijskega zdravila zaradi ledvičnih neželenih dogodkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu 331 tednov).

*Kronični hepatitis B:* V študiji GS-US-174-0115 so 106 bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg, starih 12 do < 18 let s kronično okužbo z virusom HBV [HBV DNA  $\geq 10^5$  kopij/ml, zvišano vrednostjo ALT v serumu ( $\geq 2 \times$  ZMN) ali zvišano vrednostjo ALT v serumu v anamnezi v zadnjih 24 mesecih] 72 tednov zdravili s 245 mg dizoprosiltenofoviratom (n = 52) ali placebom (n = 54). Bolniki so morali biti predhodno še nezdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, lahko pa so prejeli režime na osnovi interferona (> 6 mesecev pred presejanjem) ali katero koli drugo peroralno nukleozidno/nukleotidno zdravilo proti virusu HBV, ki ni vsebovalo dizoprosiltenofovirata (> 16 tednov pred presejanjem). V 72. tednu je imelo skupaj 88% (46/52) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom in 0% (0/54) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. 74 % (26/35) bolnikov v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat, je imelo v 72. tednu normalizirani ALT v primerjavi z 31% (13/42) v skupini, ki je prejela placebo. Odziv na zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom je bil primerljiv v skupini bolnikov, ki se še niso zdravili z nukleoz(t)idi (n = 20) in v skupini bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi/nukleotidi (n = 32), vključno z bolniki, rezistentnimi na lamivudine (n = 6). 95 % bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z nukleoz(t)idi, 84% bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi in 83% bolnikov, rezistentnih na lamivudin, je doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml v 72. tednu. Enaintrideset od 32 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi, je imelo predhodne izkušnje z lamivudinom. V 72. tednu je 96% (27/28) imunsko aktivnih bolnikov (HBV DNA  $\geq 10^5$  kopij/ml, ALT v serumu > 1,5 x ZMN) v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom in 0% (0/32) bolnikov v skupini s placebom, imelo HBV DNA < 400 kopij/ml. 75 % (21/28) imunsko aktivnih bolnikov v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat, je imelo v 72. tednu normalne koncentracije ALT v primerjavi z 34% (11/32) v skupini, ki je prejela placebo.

Po 72 tednih slepega randomiziranega zdravljenja so lahko bolniki prešli na nezaslepljeno zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom do 192. tedna. Po 72. tednu se je virološka supresija pri bolnikih, ki so prejeli dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, kateremu je sledilo nezaslepljeno zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom (skupina dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat), ohranila: v 192. tednu je 86,5% (45/52) bolnikov v skupini dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat imelo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Med bolniki, ki so v dvojno slepem obdobju prejeli placebo, je delež bolnikov s koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml po začetku nezaslepljenega zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom (skupina PLB–dizoprosiltenofovirat) strmo narasel: v 192. tednu je 74,1% (40/54) bolnikov v skupini PLB–dizoprosiltenofovirat imelo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Izmed bolnikov, ki so bili ob izhodiščni točki HBeAg pozitivni, je bil v 192. tednu delež bolnikov z normalizirano ALT v skupini dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat 75,8% (25/33), izmed tistih, ki so bili ob izhodiščni točki HBeAg negativni, pa 100,0% (2 od 2 bolnikov). Pri podobnem odstotku bolnikov v skupinah dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat in PLB–dizoprosiltenofovirat (37,5% oziroma 41,7%) se je v 192. tednu pojavila serološka konverzija v anti-HBe.

Podatki o mineralni gostoti kosti (MGK) iz študije GS-US-174-0115 so povzeti v preglednici 8:

### **Preglednica 8: Ocenjevanje mineralne gostote kosti ob izhodišču, 72. in 192. teden**

	Izhodišče		72. teden		192. teden	
	dizoproksil-tenofovirat-dizoproksil-tenofovirat	PLB-dizoproksil-tenofovirat	dizoproksil-tenofovirat-dizoproksil-tenofovirat	PLB-dizoproksil-tenofovirat	dizoproksil-tenofovirat-dizoproksil-tenofovirat	PLB-dizoproksil-tenofovirat
Povprečni (SD) Z-indeks MGK ledvene hrbtenice <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK ledvene hrbtenice od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Povprečni (SD) Z-indeks MGK za celo telo <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK za celo telo od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Najmanj 6% zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice <sup>b</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	1,9% (1 bolnik)	0%	3,8% (2 bolnika)	3,7% (2 bolnika)
Najmanj 6% zmanjšanje MGK za celo telo <sup>b</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	0%	0%	0%	1,9% (1 bolnik)
Povprečno zvišanje MGK ledvene	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Povprečno zvišanje MGK za celo telo v %	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

<sup>a</sup> Z-indeks MGK ni prilagojen za telesno višino in maso

<sup>b</sup> Primarni varnostni izid v 72. tednu

V študiji GS-US-174-0144 so 89 bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg, starih 2 do < 12 let, s kroničnim hepatitisom B, 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom 6,5 mg/kg do največjega odmerka 245 mg (n = 60) ali s placebom (n = 29) enkrat na dan. Bolniki so morali biti predhodno še nezdravljeni z dizoproksiltenofoviratom in so morali imeti ob presejanju koncentracijo HBV DNA > 10<sup>5</sup> kopij/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> i.e./ml) in ALT > 1,5 × zgornja meja normalne vrednosti (ZMN). V 48.tednu je imelo 77 % (46 od 60) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 7 % (2 od 29) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). 66 % (38 od 58) bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, je imelo v 48. tednu normalizirani ALT, v primerjavi s 15 % (4 od 27) v skupini, ki je prejela placebo. V 48. tednu je 25 % (14 od 56) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 24 % (7 od 29) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, doseglo serološko konverzijo HBeAg.

Odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bil primerljiv pri bolnikih, ki se še niso zdravili, in pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili, pri čemer je v 48. tednu 76 % (38/50) bolnikov, ki se še niso zdravili, in 80 % (8/10) bolnikov, ki so se predhodno že zdravili, doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). Odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bil pri bolnikih, ki so bili negativni na HBeAg, podoben kot pri tistih, ki so bili ob izhodiščni točki pozitivni na HBeAg, pri čemer je v 48. tednu 77 % (43/56) HBeAg-pozitivnih in 75,0 % (3/4) HBeAg-negativnih bolnikov doseglo koncentracijo HBV DNA

< 400 kopij/ml (69 i.e./ml). Porazdelitev genotipov virusa HBV ob izhodišču v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovir, je bila podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. Večina bolnikov je bila okužena bodisi z genotipom C (43,8 %) ali D (41,6 %), z manjšo in podobno pogostostjo genotipov A in B (po 6,7 %). Samo 1 bolnik, ki je bil randomiziran v skupino, ki je prejela dizoprosiltenofovir, je bil ob izhodišču okužen z genotipom E. Na splošno so bili odzivi na zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom pri genotipih A, B, C in E podobni [75–100 % bolnikov je v 48. tednu doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml)], medtem ko je bila pri bolnikih z okužbo z genotipom D stopnja odziva nižja (55 %).

Po najmanj 48 tednih slepega randomiziranega zdravljenja je lahko vsak bolnik prešel na odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom do 192. tedna. Po 48. tednu se je virološka supresija pri tistih, ki so prejeli dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu je sledil nezaslepljen dizoprosiltenofovir (skupina dizoprosiltenofovir–dizoprosiltenofovir), ohranila: v 192. tednu je imelo 83,3 % (50/60) bolnikov v skupini dizoprosiltenofovir–dizoprosiltenofovir koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). Med bolniki, ki so v dvojno slepem obdobju prejeli placebo, je delež bolnikov s koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml) po začetku nezaslepljenega zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom (skupina PLB–dizoprosiltenofovir), strmo narasel: v 192. tednu je imelo 62,1 % (18/29) bolnikov v skupini PLB–dizoprosiltenofovir koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Delež bolnikov z normalizacijo ALT v 192. tednu v skupini dizoprosiltenofovir–dizoprosiltenofovir je bil 79,3 %, v skupini PLB–dizoprosiltenofovir pa 59,3 % (na podlagi meril centralnega laboratorija). Odstotek bolnikov v skupinah dizoprosiltenofovir–dizoprosiltenofovir in PLB–dizoprosiltenofovir, pri katerih je prišlo do serokonverzije HBeAg do 192. tedna, je bil podoben (33,9 % oziroma 34,5 %). V 192. tednu pri nobenem bolniku v nobeni skupini zdravljenja ni prišlo do serokonverzije HBsAg. Stopnje odziva na dizoprosiltenofovir v 192. tednu so se v skupini dizoprosiltenofovir–dizoprosiltenofovir ohranile za vse genotipe A, B in C (80–100 %). V 192. tednu so pri bolnikih z okužbo z genotipom D (77 %) še vedno opažali manjšo stopnjo odziva, vendar je bil rezultat v primerjavi s tistim v 48. tednu izboljšan (55 %).

Podatki o mineralni gostoti kosti (MGK) iz študije GS-US-174-0144 so povzeti v preglednici 9:

### **Preglednica 9: Ocenjevanje mineralne gostote kosti ob izhodišču, v 48. tednu in v 192. tednu**

	Izhodišče		48. teden		192. teden	
	Dizoprosilte nofovirat	PLB	Dizoprosil tenofovirat– dizoprosil tenofovirat	PLB– dizoprosil tenofovirat	Dizoprosil tenofovirat– dizoprosil tenofovirat	PLB– dizoprosil tenofovirat
Povprečni (SD) Z- indeks MGK ledvene hrbtenice <sup>a</sup>	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Povprečna (SD) sprememba Z- indeksa MGK ledvene hrbtenice od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Povprečni (SD) Z- indeks MGK za celo telo <sup>a</sup>	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Povprečna (SD) sprememba Z- indeksa MGK za celo telo od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativna incidenca ≥ 4-% zmanjšanja MGK ledvene hrbtenice od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidenca ≥ 4-% zmanjšanja MGK ledvene hrbtenice od izhodišča <sup>a</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Povprečno zvišanje MGK ledvene hrbtenice v % <sup>b</sup>	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	3,83,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Povprečno zvišanje MGK za celo telo v %	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	4,54,6 %	8,98,7 %	23,7 %	27,7 %

a Po 48. tednu ni pri nobenem dodatnem bolniku prišlo do ≥ 4-% zmanjšanja MGK

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Dizoprosiltenofovirat za eno ali več podskupin pediatrične populacije za virus HIV in kronični hepatitis B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dizoprosiltenofovirat je vodotopen ester, predzdravilo, ki se *in vivo* hitro pretvori v tenofovir in formaldehid.

Znotraj celice se tenofovir pretvori v tenofovir monofosfat in v aktivno učinkovino tenofovir difosfat.

### Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih s HIV, se po peroralnem vnosu dizoprosiltenofovirat hitro absorbira in pretvori v tenofovir. Po jemanju večkratnih odmerkov dizoprosiltenofovirata s hrano pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile srednje (% koeficienta variacije) vrednosti  $C_{max}$  326 (36,6%) µg/ml, AUC 3.324 (41,2%) ng·h/ml in  $C_{min}$  64,4 (39,4%) µg/ml tenofovirja. Najvišje koncentracije tenofovirja so opazne v serumu

znotraj ene ure po zaužitju na tešče in znotraj dveh ur po zaužitju s hrano. Peroralna biološka razpoložljivost tenofovirja iz dizoprosiltenofovirata je bila približno 25% pri teščih bolnikih. Jemanje dizoprosiltenofovirata z maščobami bogatim obrokom je povečalo peroralno biološko razpoložljivost s povečanjem AUC tenofovirja za približno 40% in  $C_{max}$  za približno 14%. Po vnosu prvega odmerka dizoprosiltenofovirata je vrednost mediane  $C_{max}$  v serumu pri sitih bolnikih znašala od 213 do 375  $\mu\text{g/ml}$ . Vendar pa jemanje dizoprosiltenofovirata z lažjim obrokom ni imelo bistvenega vpliva na farmakokinetiko tenofovirja.

#### Porazdelitev

Po intravenoznem odmerku je volumen porazdelitve tenofovirja v stanju dinamičnega ravnotežja znašal po ocenah približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu dizoprosiltenofovirata se tenofovir porazdeli po večini tkiv z najvišjo koncentracijo v ledvicah, jetrih in v vsebini črevesja (predklinične študije). *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od 0,7% oziroma na serumske proteine manjša od 7,2% v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Biotransformacija

*In vitro* študije so pokazale, da niti dizoprosiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Poleg tega tenofovir *in vitro* pri koncentracijah, ki so bistveno višje (približno 300 krat) od koncentracij opaženih *in vivo*, ni zaviral presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših izoform glavne humanega CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ali CYP1A1/2). Dizoprosiltenofovirat ni imel pri koncentraciji 100  $\mu\text{mol/l}$  nobenega vpliva na katero koli obliko CYP450 izoformov, izjema je CYP1A1/2, kjer so opazili majhno (6%) toda statistično pomembno zmanjšanje presnove substrata za CYP1A1/2. Na podlagi teh podatkov ni verjetno, da bi prišlo do klinično pomembnih interakcij med dizoprosiltenofoviratom in zdravili, ki jih presnavlja CYP450.

#### Izločanje

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenoznem vnosu približno 70-80% odmerka izloči nespremenjenega s sečem. Ocenjeno je, da znaša skupni očistek približno 230 ml/h/kg (približno 300 ml/min), ledvični očistek je približno 160 ml/h/kg (približno 210 ml/min) kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralnem vnosu je končni razpolovni čas tenofovirja približno 12 do 18 ur.

V študijah so ugotovili, da pri aktivni tubularni sekreciji tenofovir vstopa v celice proksimalnih tubulov preko prenašalcev hOAT (human organic anion transporter) 1 in 3, v urin pa izstopa preko beljakovine MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*).

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti tenofovirja so bile neodvisne od odmerka dizoprosiltenofovirata v območju odmerkov od 75 do 600 mg. Tudi ponavljajoče jemanje tenofovirja, neodvisno od jakosti odmerka, ne vpliva na farmakokinetiko.

#### Starost

Farmakokinetične študije niso bile izvedene pri starejših (nad 65 let).

#### Spol

Manjše število podatkov o farmakokinetiki tenofovirja pri ženskah ne nakazuje na pomembnejše razlike med spoloma.

#### Etnična pripadnost

Farmakokinetike niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

#### Pediatrična populacija

*HIV-1*: Farmakokinetiko tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so ovrednotili pri 8 mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1 (starih 12 do < 18 let) s telesno maso  $\geq 35$  kg. Srednji ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  je bil  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  in srednji AUC<sub>tau</sub>  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Izpostavljenost tenofovirju, dosežena

pri mladostnikih, ki so peroralno prejeli dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri odraslih, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata.

*Kronični hepatitis B:* Izpostavljenost tenofovirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih (starih 12 do < 18 let), okuženih z virusom HBV, ki so peroralno prejeli dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri odraslih, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata.

Izpostavljenost tenofovirju pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HBV, starih 2 do < 12 let, ki so prejeli peroralni dnevni odmerek dizoproksiltenofovirata 6,5 mg/kg telesne mase (tableta ali zrnca) do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, starih 2 do < 12 let, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek dizoproksiltenofovirata 6,5 mg/kg do največjega odmerka dizoproksiltenofovirata 245 mg.

Farmakokinetične študije s 245 mg tabletami dizoproksiltenofovirata niso bile izvedene pri otrocih, mlajših kot 12 let, ali tistih z ledvično okvaro.

#### Ledvična okvara

Farmakokinetične parametre za tenofovir so določili po vzetju enkratnega odmerka 245 mg dizoproksiltenofovirata pri 40 odraslih bolnikih, ki niso bili okuženi s HIV ali z virusom HBV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na začetno vrednost očistka kreatinina (CLCR) (normalna ledvična funkcija je pri CLCR > 80 ml/min; blaga ledvična okvara pri CLCR = 50-79 ml/min, zmerna pri CLCR = 30-49 ml/min in resna pri CLCR = 10-29 ml/min). V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo (CLCR > 80 ml/min) z srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12%) ng·h/ml se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvečala na 3.064 (30%) ng·h/ml, pri bolnikih z zmernimi motnjami na 6.009 (42%) ng·h/ml in na 15.985 (45%) ng·h/ml pri bolnikih z resnimi motnjami v delovanju ledvic. Pričakuje se, da se bo priporočeno odmerjanje v daljših časovnih intervalih za bolnike z motnjami v delovanju ledvic odražalo v višjih najvišjih plazemskih koncentracijah in nižjem nivoju  $C_{min}$  v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Klinične posledice tega niso znane.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v končni fazi (*ESRD, end stage renal disease*) (CLCR < 10 ml/min), ki so potrebovali hemodializo, se je koncentracija tenofovirja med dializo znatno povežala v obdobju 48 ur in dosegla srednjo vrednost  $C_{max}$  1.032 µg/ml in srednjo vrednost za AUC<sub>0-48h</sub> 42.857 ng·h/ml.

Priporočljivo je prilagoditi interval med odmerki za 245 mg dizoproksiltenofovirata pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min in pri bolnikih z ESRD, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika tenofovirja ni raziskana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min, ki niso na hemodializi in pri bolnikih z ESRD, ki uporabljajo peritonealno ali kakšno drugo obliko dialize.

Farmakokinetike tenofovira pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro niso preučili. Ni podatkov, ki bi omogočili priporočila glede odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Motnje v delovanju jeter

Odrasli bolniki brez okužbe s HIV ali HBV, ki so imeli različne stopnje motenj v delovanju jeter po klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT), so vzeli enkratni 245 mg odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z motnjami v delovanju jeter ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni potrebno prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez motenj v delovanju jeter je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost  $C_{max}$  223 (34,8%) µg/ml in AUC<sub>0-∞</sub> 2.050 (50,8%) ng·h/ml tenofovirja, v primerjavi s 289 (46,0%) µg/ml in 2.310 (43,5%) ng·h/ml tenofovirja pri osebah z zmernimi motnjami ter 305 (24,8%) µg/ml in 2.740 (44,0%) ng·h/ml pri osebah z resnimi motnjami v delovanju jeter.

### Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti

Razpolovni čas  $T_{1/2}$  za tenofovir difosfat je v ne-proliferajočih humanih mononuklearnih celicah periferne krvi (PBMC) približno 50 ur,  $T_{1/2}$  v fitohemaglutinin-stimuliranih PBMC pa približno 10 ur.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične študije farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovitve iz študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo toksičen vpliv na ledvice in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna gostota kosti (MGK) (podgane in psi). Toksičen vpliv na kosti pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavil pri  $\geq 5$ -kratni izpostavljenosti za pediatrične ali odrasle bolnike; toksičen vpliv na kosti se je pojavil pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanemu dajanju ( $\geq 40$ -kratna izpostavljenost pri bolnikih). Rezultati študij izvedenih na podganah in opicah so pokazala z učinkovino povezano zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesju s potencialno sekundarnim zmanjšanjem MGK.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Ames testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane sinteze DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnih podganjih hepatocitih pa so bili šibko pozitivni. Vendar pa je bil rezultat negativen pri *in vivo* testu na mikronukleusu mišjega kostnega mozga.

Študije peroralne kancerogenosti na podganah in miših so pokazale le nizko incidenco tumorjev na dvanajstniku pri izjemno visokem odmerku pri miših. Ti tumorji za ljudi verjetno niso relevantni.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in zajcih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirijski zmanjšal indeks življenjskih funkcij in težo mladičkov v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

### Ocena tveganja za okolje (ERA, Environmental Risk Assessment)

Učinkovina dizoproksiltenofovirijski fosfat in njeni glavni presnovki so v okolju obstojni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
povidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
titanov dioksid  
triacetin  
indigotin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 60 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz zgoščenega polietilena (*HDPE, High Density Polyethylene*) s polipropilensko, za otroke varno zaporko (z aluminijasto folijo).

Plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagelsko sušilno sredstvo (v vsebniku).

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

Škatle z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle z 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Plastenke se odprejo s pritiskom za otroke varne zaporke navzdol in obratom v nasprotni smeri urnega kazalca.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Češka

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. september 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16. julija 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI****Oznaka na platenki in škatla****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete  
dizoprosiltenofovirat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki fosfata).

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Vsebuje laktozo monohidrat.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Uporabite v roku 60 dni po prvem odprtju. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Datum odprtja: [samo na zunanji ovojnini]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1127/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dizoproksiltenofovirat Zentiva [samo na zunanji ovojnini]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na zunanji ovojnini]

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC [samo na zunanji ovojnini]  
SN [samo na zunanji ovojnini]  
NN [samo na zunanji ovojnini]

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete dizoprosiltenofovirat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva
3. Kako jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva predpisano za vašega otroka, veljajo vsi podatki v tem navodilu za uporabo za vašega otroka (v tem primeru berite "vaš otrok" namesto "vi").

#### **1. Kaj je zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva vsebuje učinkovino dizoprosiltenofovirat. Ta učinkovina je protiretrovirusno ali protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV, okužbe z virusom HBV ali obeh. Tenofovir je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze, ki je splošno znan pod imenom NRTI (*nucleotide reverse transcriptase inhibitors*), in deluje tako, da vpliva na normalno delovanje encimov (reverzne transkriptaze pri virusu HIV in DNA-polimeraze pri virusu HBV), ki sta bistvena za pomnoževanje virusa. Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva je treba vedno uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

**Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV** (virus človeške imunske pomanjkljivosti). Tablete so primerne za:

- **Odrasle;**
- **mladostnike, stare 12 do manj kot 18 let, predhodno že zdravljene z drugimi zdravili proti HIV, ki niso več polno učinkovita zaradi nastanka odpornosti ali so povzročala neželene učinke.**

**Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva se uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B, okužbe s HBV** (virus hepatitisa B). Tablete so primerne za:

- **odrasle**
- **mladostnike, stare 12 do manj kot 18 let.**

Ni nujno, da ste okuženi z virusom HIV, da bi vas zdravili z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva proti okužbi z virusom HBV.

**Zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV.** Med jemanjem zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva se lahko še naprej razvijejo okužbe ali druge bolezni povezane s HIV infekcijo.

Virus HIV ali HBV lahko prenesete tudi na druge, zato je pomembno, da uporabljate zaščitne ukrepe, ki preprečujejo okužbo drugih oseb.



## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva

### Ne jemljite zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva

- Če ste alergični na tenofovir, dizoproksiltenofovirijev fosfat ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.

Če to velja za vas, o tem nemudoma obvestite zdravnika in ne jemljite zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Pazite, da ne okužite drugih.** Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva ne zmanjšuje nevarnosti prenosa virusa HBV na druge s spolnim stikom ali okužbo s krvjo. Zato morate še naprej uporabljati ustrezne zaščitne ukrepe.
- **Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če ste kdaj imeli bolezni ledvic ali če so preiskave kazale na težave z ledvicami.** Mladostniki, ki imajo težave z ledvicami, ne smejo prejeti zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje ledvic. Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko med zdravljenjem vpliva na ledvice. Vaš zdravnik bo morda naredil krvne preiskave v času zdravljenja, da bo nadzoroval delovanje vaših ledvic. Če ste odrasla oseba, vam bo zdravnik morda svetoval, da jemljete tablete manj pogosto. Predpisanega odmerka ne zmanjšajte, če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva se ponavadi ne jemlje z drugimi zdravili, ki bi lahko poškodovale ledvice (glejte Druga zdravila in zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva). Če je to neizogibno, bo zdravnik enkrat tedensko nadzoroval funkcijo vaših ledvic.

- **Težave s kostmi:** Pri nekaterih odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.

#### *Za odrasle bolnike:*

Težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna bolečina v kosti ali njeno poslabšanje in včasih tudi zlom) se lahko pojavijo tudi zaradi okvare celic ledvičnih tubulov (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Zdravnika obvestite, če imate bolečine v kosteh ali zlome.

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če veste, da imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

*Za mladostnike/pediatrične bolnike:*

Težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna bolečina v kosti ali njeno poslabšanje in včasih tudi zlom) se lahko pojavijo tudi zaradi okvare celic ledvičnih tubulov (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Otrokovega zdravnika obvestite, če ima vaš otrok bolečine v kosti ali zlome.

Dizoprosiltenofovirata lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoprosiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Otrokovega zdravnika obvestite, če ima otrok osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

- **Če ste imeli ali imate jetrne bolezni, vključno s hepatitisom, se posvetujte z zdravnikom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo vaš zdravnik skrbno razmislil o najboljšem zdravljenju za vas. Če ste imeli jetrne bolezni ali imate okužbo s kroničnim hepatitisom B, bo vaš zdravnik morda opravil krvne preiskave za nadzorovanje jetrne funkcije.
- **Bodite pozorni na okužbe.** Če imate napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in imate kakšno okužbo, se lahko ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirata Zentiva pri vas razvijejo simptomi okužbe in vnetja ali poslabšanje simptomov že obstoječe okužbe. Ti simptomi lahko nakazujejo, da se izboljšani imunski sistem vašega telesa bojuje proti okužbi. Bodite pozorni na simptome vnetja ali okužbe kmalu po začetku jemanja zdravila Dizoprosiltenofovirata Zentiva. Če opazite simptome vnetja ali okužbe, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **Če ste starejši od 65 let, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.** Zdravila Dizoprosiltenofovirata Zentiva niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Če ste starejši in so vam predpisali zdravilo Dizoprosiltenofovirata Zentiva, vas bo zdravnik skrbno nadzoroval.

### Otroci in mladostniki

Zdravilo Dizoprosiltenofovirata Zentiva je primerno za:

- **mladostnike, okužene s HIV-1, stare 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg, ki so se predhodno že zdravili** z drugimi zdravili proti HIV, ki niso več polno učinkovita zaradi nastanka odpornosti ali so povzročala neželene učinke;
- **mladostnike, okužene s HBV, stare 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg.**

Zdravilo Dizoprosiltenofovirata Zentiva ni primerno za naslednje skupine:

- **ni za otroke, okužene s HIV-1, mlajše od 12 let;**
- **ni za otroke, okužene s HBV, mlajše od 12 let.**

Za odmerjanje glejte poglavje 3, Kako jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirata Zentiva.

## **Druga zdravila in zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Če imate okužbo z virusom HBV in virusom HIV, potem takrat, ko začnete jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva, **ne prenehajte jemati drugih zdravil proti okužbi z virusom HIV**, ki vam jih je predpisal zdravnik.
- **Zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva ne jemljite**, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat ali tenofoviralfenamid. Ne jemljite zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva skupaj z zdravili, ki vsebujejo dipivoksiladefovirat (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje kroničnega hepatitisa B).
- **Zelo pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če jemljete druga zdravila, ki bi lahko poškodovale vaše ledvice.**

Med ta zdravila spadajo:

- aminoglikozidi, pentamidin ali vankomicin (za bakterijsko okužbo);
  - amfotericin B (za glivično okužbo);
  - foskarnet, ganciklovir ali cidofovir (za virusno okužbo);
  - interleukin-2 (za zdravljenje raka);
  - dipivoksiladefovirat (za okužbo z virusom HBV);
  - takrolimus (za zaviranje imunskega sistema);
  - nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah).
- **Druga zdravila, ki vsebujejo didanozin (za okužbe z virusom HIV):** Jemanje zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša ravni didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktoacidozi (zvišanje mlečne kisline v krvi), ki je bila včasih smrtna. Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, če vas bo zdravil s kombinacijami tenofovirja in didanozina.
  - **Prav tako je pomembno, da svojemu osebnemu zdravniku poveste**, če jemljete ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

## **Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva skupaj s hrano in pijačo**

**Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva jemljite s hrano** (na primer ob obroku ali prigrizku).

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Če ste zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva jemali med nosečnostjo**, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

*Za odrasle bolnike:*

- Če ste mati, okužena z virusom HBV, in je vaš dojenček ob rojstvu prejel zdravilo za preprečevanje prenosa hepatitisa B, boste morda lahko dojili svojega dojenčka, vendar se je treba o tem najprej pogovoriti z zdravnikom za pridobitev več informacij.
- Če stemati, okužena z virusom HIV, ne dojite, da s tem preprečite prenos virusa preko mleka na dojenčka.

*Za mladostnike/pediatrične bolnike:*

- Če ima vaša hči HBV in je njen dojenček ob rojstvu prejel zdravilo za preprečevanje prenosa hepatitisa B, bo morda vaša hči lahko dojila svojega dojenčka, vendar se je treba o tem najprej pogovoriti s hčerininim zdravnikom za pridobitev več informacij.
- Če ima vaša hči HIV, naj ne doji, da s tem prepreči prenos virusa preko mleka na dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko povzroči omotičnost. Če ste v času zdravljenja z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva omotični, **ne vozite avtomobila ali kolesa** in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje laktozo monohidrat**

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Priporočeni odmerek je:**

- **odrasli: 1 tableta vsak dan s hrano** (na primer ob obroku ali prigrizku).
- **mladostniki, stari 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg: 1 tableta vsak dan s hrano** (na primer ob obroku ali prigrizku).

Če imate težave s pogoltnjenjem, lahko tableto zdrobite s konico žlice. Nato zmešajte prašek s približno 100 ml (pol kozarca) vode, pomarančnega ali grozdnega soka in nemudoma popijte.

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- **Če ste odrasla oseba in imate ledvične težave,** vam bo zdravnik morda svetoval, da jemljete zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva manj pogosto.
- Če ste okuženi z virusom HBV, vam bo zdravnik morda ponudil preskus okužbe z virusom HIV, da vidi, ali ste morda okuženi z virusoma HBV in HIV.

Za uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil preberite tudi navodila za uporabo teh zdravil.

### **Če ste vzeli večji odmerek Dizoproksiltenofovirat Zentiva, kot bi smeli**

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva, se lahko poveča tveganje pojava možnih neželenih učinkov povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva**

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva. Če ste izpustili odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva, izračunajte, koliko časa je minilo od takrat, ko bi ga morali vzeti.

- **Če je minilo manj kot 12 ur** od časa, ko ga običajno vzamete, ga vzemite čim prej in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- **Če je minilo več kot 12 ur**, odkar naj bi vzeli zdravilo, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

**Če nastopi bruhanje manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva**, vzemite še eno tableto. Še ene tablete vam ni treba vzeti, če je bruhanje nastopilo več kot 1 uro po zaužitju zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva**

Ne prenehajte jemati zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja, ki vam ga je predpisal zdravnik.

**Če ste okuženi s hepatitisom B ali sočasno okuženi z virusom HIV in hepatitisom B**, je zelo pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Krvne preiskave ali simptomi pri nekaterih bolnikih so kazali, da se je njihov hepatitis poslabšal po prenehanju zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo se prekinitev zdravljenja ne priporoča, saj pri nekaterih bolnikih lahko povzroči poslabšanje hepatitisa.

- Preden prenehate jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva iz katerega koli razloga, se pogovorite z zdravnikom, še zlasti če imate kakršne koli neželene učinke ali kakšno drugo bolezen.
- Nemudoma obvestite zdravnika o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezuje z okužbo s hepatitisom B.
- Preden začnete ponovno jemati zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Možni resni neželeni učinki: nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom**

**Laktacidoza** (povečana količina mlečne kisline v krvi) je **redok** (prizadene lahko do 1 od 1.000 bolnikov), a resen neželeni učinek, ki je lahko usoden. Naslednji neželeni učinki so lahko znaki laktacidoze:

- globoko, hitro dihanje
- dremavost
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje in bolečine v trebuhu

Če menite, da bi lahko imeli **laktacidozo**, se **nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom**.

## Drugi možni resni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (prizadenejo lahko do 1 od 100 bolnikov):

- **bolečine v trebuhu** zaradi vnetja trebušne slinavke
- okvara celic ledvičnih tubulov

Naslednji neželeni učinki so **redki** (prizadenejo lahko do 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje ledvic, **izločanje večjih količin urina in občutek žeje**
- **spremembe urina in bolečine v križu** zaradi motenj v delovanju ledvic, vključno z odpovedjo ledvic
- mehčanje kosti (z **bolečinami v kosteh**, včasih tudi zlom), ki se lahko pojavijo zaradi okvare celic ledvičnih tubulov
- **zamaščena jetra**

**Če menite, da bi lahko imeli katerega koli od teh resnih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.**

## Najpogostejši neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (prizadenejo lahko najmanj 1 od 10 bolnikov):

- driska
- bruhanje
- občutek siljenja na bruhanje
- omotičnost
- izpuščaj
- občutek oslabelosti

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine fosfata v krvi

## Drugi možni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (prizadenejo lahko do 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečine v trebuhu
- utrujenost
- občutek napihnjenosti
- napenjanje

Preiskave lahko kažejo tudi:

- težave z jetri

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (prizadenejo lahko do 1 od 100 bolnikov):

- razpad mišičnega tkiva, bolečine v mišicah ali mišična oslabelost.

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine kalija v krvi
- povišan kreatinin v krvi
- težave s trebušno slinavko

Razpad mišičnega tkiva, mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom), bolečine v mišicah, mišična oslabelost in zmanjšanje količine kalija ali fosfatov v krvi se lahko pojavijo zaradi okvare celic ledvičnih tubulov.

Naslednji neželeni učinki so **redki** (prizadenejo lahko do 1 od 1.000 bolnikov):

- bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla

### **Poročanje o neželenih učinkih**

**Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.** Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake {Uporabno do}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Uporabite v roku 60 dni po prvem odprtju. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva**

- Učinkovina je tenofovir. Ena tableta vsebuje dizoprosiltenofovirijev fosfat (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata).
- Druge sestavine so:  
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon, magnezijev stearat.  
Filmska obloga: laktoza monohidrat, hipromeloza, titanov dioksid, triacetin, indigotin.

### **Izgled zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva in vsebina pakiranja**

Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete so podolgovate, svetlo modro obarvane filmsko obložene tablete velikosti 17,2 x 8,2 mm.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

Škatle z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in 3 plastenkami s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Plastenko odprite s pritiskom za otroke varne zaporce navzdol in obratom v nasprotni smeri urnega kazalca.

Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Izdelovalec**

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

ali

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

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

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
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



**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@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 Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.