

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 ene 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, perzistentno 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, perzistentno zvišano vrednostjo ALT v serumu ter histološko dokazanim aktivnim vnetjem in/ali fibrozo (glejte poglavja 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

Odrasli

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

Kronični hepatitis B

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

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj 6-12 mesecev po potrditvi HBe serološke konverzije (izguba HBeAg in izguba HBV DNA z detekcijo anti-HBe) 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. 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.

Pediatrična populacija

HIV-1

Pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg, je priporočeni odmerek zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg (ena tableta) enkrat dnevno, peroralno, s hrano (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

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

Kronični hepatitis B

Pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg, je priporočeni odmerek zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg (ena tableta) enkrat dnevno, peroralno, s hrano (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Optimalno trajanje zdravljenja trenutno ni znano.

Varnost in učinkovitost dizoprosiltenofovirata pri otrocih s kroničnim hepatitisom B, starih 2 leti do < 12 let ali s telesno maso < 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila

Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat Zentiva bruha, naj vzame drugo tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva, ne rabi vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

Starejši

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 dizoprosiltenofovirata pri odraslih bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) so omejeni, 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 dizoprosiltenofovirat 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 dizoprosiltenofovirata 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 dizoprosiltenofovirata 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, kot sledi:

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

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

Te prilagoditve odmerkov niso bile potrjene s kliničnimi študijami. Simulacije nakazujejo, da podaljšani odmerni interval 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 trajanja 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 dizoproksiltenofovirata 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 Dizoproksiltenofovirat 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 Dizoproksiltenofovirat Zentiva se jemljejo enkrat dnevno, peroralno s hrano.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred začetkom zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom 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.

Kronični hepatitis B

Bolniki morajo biti poučeni o tem, da zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom 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 Dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat ali alafenamidtenofovirat.
- Zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.
- Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočena. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60%, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata 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 dizoproksiltenofovirata je bilo v več preizkušeni kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.

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

V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji, 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 mineralne gostote kosti (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 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 okrepljenega zaviralca proteaze. Pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, je treba razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Anomalije na kosteh (redko prispevajo k zlomom) so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo (glejte poglavje 4.8).

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, trenutno niso znani (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

razmisлити o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja. Vendar pa je treba vedeti, da je lahko zvišanje ALT del očiščka virusa HBV med zdravljenjem s tenofovirjem. Glejte “*Poslabšanja hepatitis*” 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 režimom zdravljenjem HIV, ki vključuje dizoproksiltenofovirjev fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, s 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 ali sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in dizoproksiltenofovirata z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanvirjem 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*

Nukleoz(t)idni 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 nukleoz(t)idnim 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.

Starejši

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.

Laktoza

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva vsebuje laktozo monohidrat. Zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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 alafenamidtenofovirat.

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 interleukin-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

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
ZDRAVILA ZA PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusne učinkovine		
Zaviralci proteaze		
atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 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 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	lopinavir/ritonavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre lopinavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 b.i.d./245q.d.)	darunavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre darunavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
NRTI-ji (Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
didanozin	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60%, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata 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 dizoproksiltenofovirata je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.4).
dipivoksiladefovirat	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z dipivoksiladefoviratom (glejte poglavje 4.4).
entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in entekavirja ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C		
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) ¹	ledipasvir: AUC: svir % C _{max} : x: s % C _{min} : n: sv % sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n 42 % atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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) ¹	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: uvir % C_{max}: vir: %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: vir: % C_{max}: ir:i % C_{min}: ir:i %</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>

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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: svir % C_{max}: vir: % C_{min}: vir: %</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: vir8 % C_{max}: ir8i % C_{min}: ir8in %</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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: n 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : 115%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% velpatasvir: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirijevega fumarata, 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑52%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirjevega fumarata, 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirjevega fumarata sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povebe ofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujo Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 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.

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

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoproksiltenofovirata
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) ³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksil tenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem 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).

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} 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 _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

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

² Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

³ Študija izvedena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg, z namenom doseganja izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakujejo pri bolnikih, okuženih s HIV.

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

Večje 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.

Dojenje

Pokazalo se je, da se tenofovir izloča v materino mleko. Podatki o učinku tenofovirja na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva med dojenjem ne sme uporabljati.

Splošno priporočljivo je, naj s HIV in HBV okužene ženske ne dojijo, da se prepreči prenos HIV in HBV 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 s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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 dizoproksiltenofovirat so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in o 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 Dizoproksiltenofovirat Zentiva (glejte poglavje 4.4).

HIV-1: Neželeni učinki so za pričakovati pri približno 1/3 bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom 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.

Sočasna uporaba zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva in didanozina ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna (glejte poglavje 4.4).

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 siljenje na bruhanje (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 dizoproksiltenofovirat 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 študijah, 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 m² (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 m² na leto (z uporabo enačbe MDRD).

Bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo: Varnostni profil dizoproksiltenofovira 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 prejemale 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. Trinajst odstotkov (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) 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 prejemale 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 pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti 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 ¹
Občasni:	hipokaliemija ¹
Redki:	laktacidoza
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	omotičnost
Pogosti:	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>	
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

Pogostnost	Dizoproksiltenofovirat
<i>Bolezni kože in podkožja: :</i>	
Zelo pogosti:	izpuščaj
Redki:	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva :</i>	
Občasni:	rabdomioliza ¹ , mišična oslabeledost ¹
Redki:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ¹ , ² , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije :</i>	
Zelo pogosti:	astenija
Pogosti:	utrujenost

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

² 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 = 7319).

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 (glejte poglavje 4.4).

HIV-1:

Medsebojno delovanje z didanozinom

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva, saj povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60%, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna.

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 avtoimunske 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 so 4 od 89 pediatričnih bolnikov, izpostavljeni dizoproksiltenofoviratu (mediana izpostavljenosti dizoproksiltenofoviratu 312 tednov), zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov, skladnih s proksimalno ledvično tubulopatijo. Sedem bolnikov je imelo ocenjen nivo hitrosti glomerularne filtracije (GFR) med 70 in 90 ml/min/1,73 m². Med njimi sta imela dva bolnika klinično pomembno zmanjšanje ocenjene GFR, ki se je po prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata izboljšala.

Kronični hepatitis B

Ocena neželenih učinkov temelji na eni 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). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri mladostnikih, 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 mladostnikih, okuženih s HBV. Pri osebah, ki so prejemale dizoproksiltenofovirat, 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)

Starejši

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 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro

Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba dizoprosiltenofovirata 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

Dizoprosiltenofovirjev fosfat je fosfatna sol predzdravila dizoprosiltenofovirata. Dizoprosiltenofovirat se absorbira in pretvori v zdravilno 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 α , β in γ . 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-1_{IIIB} 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 dizoproksiltenofovirijevega fumarata 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 dizoproksiltenofovirata 24 tednov. Ob začetku študije je bilo srednje število CD4 celic 427 celic/mm³, srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ plazemske koncentracije HIV-1 RNA (DAVG24) znašala -0,03 log₁₀ kopij/ml pri bolnikih, ki so prejemali placebo in -0,61 log₁₀ 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/mm³ za 245 mg dizoproksiltenofovirat proti -11 celic/mm³ za placebo, $p = 0,0008$). Protivirusni učinek dizoproksiltenofovirata je bil izražen skozi 48 tednov (DAVG48 je bila -0,57 log₁₀ 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/mm³, srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 4,91 log₁₀ 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 »intent to treat« analizi (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 z 84% oziroma 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 z 64% oziroma 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 log₁₀ kopij/ml, +169 celic/mm³ pri 245 mg dizoproksiltenofoviratu ter -3,09 log₁₀ kopij/ml, +167 celic/mm³ pri stavudinski skupini). V 144. tednu

zdravljenja je ostala srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti podobna v obeh zdravljenih skupinah (-3,07 log₁₀ kopij/ml in +263 celic/mm³ v skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom ter -3,03 log₁₀ kopij/ml in +283 celic/mm³ v stavudinski skupini). Ne glede na začetno vrednost HIV-1 RNA in števila CD4 je bil konsistenten odziv na zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofoviratom enak.

Mutacija K65R se je pojavila pri bolnikih v dizoproksiltenofoviratni 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. Tako genotipske kot 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 EC₅₀ za tenofovir so bile v razponu od 0,14 do 1,5 μmol/l, vrednosti CC₅₀ (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 EC₅₀ pa so bile 1,5-krat večje kot pri divjem tipu virusa.

Klinična učinkovitost in varnost

Dokaz uspešnosti dizoproksiltenofovirata pri kompenzirani in dekompenzirani bolezni 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 dipivoksiladefovir in bolniki, ki so imeli ob izhodiščni točki mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na lamivudin in/ali na dipivoksiladefovir. 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 cilju učinkovitosti študije, popolnemu odzivu (opredeljeni kot ravni HBV DNA < 400 kopij/ml in izboljšanje 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 dizoproksiltenofovirat, normalizirane ravni ALT in dosegel izgubo HBsAg, kot v skupini, ki je prejela dipivoksiladefovirat (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
Popolni odziv (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odziv (%) ^b	72	69	74	68
Mediana zmanjšanja HBV DNA v primerjavi z izhodiščno točko^c (log ₁₀ kopij/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
HBV DNA (%) < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizirana ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) 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.

^a 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.

^b Izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici.

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

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

Dizoproksiltenofovirat 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 ravni ALT (n = 21) in nenormalno ravni 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 ravni ALT ob izhodiščni točki in 88% bolnikov z nenormalno ravni 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 o ali z dipivoksiladefoviratom 10 mg) so bolniki brez prekinitve prešli na odprto 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: Efficacy parameters in compensated HBeAg negative patients at week 96, 144, 192, 240, 288 and 384 open-label treatment

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

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

^b 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

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

^e 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje.

^f 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^g 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje.

^h 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

ⁱ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje.

^j 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^k 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.

^l 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje.

^m 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

ⁿ Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoprosiltenofoviratom (KM-dizoprosiltenofovirat).

^o 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje.

^p 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

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

študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)												
Parameter ^a	245 mg dizoprosiltenofovirata n = 176						10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoprosiltenofovirata n = 90					
	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizirana ALT ^d	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 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

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

^b 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

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

^e 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje.

^f 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

^g Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, vključno s podatki, zbranimi po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoprosiltenofovirativim fumaratom (KM-ITT).

^h 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje.

ⁱ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

^j 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje.

^k 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^l Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofovirativim fumaratom (KM–dizoproksiltenofovirat).

^m 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje.

ⁿ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^o 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje.

^p 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

Podatki o biopsiji jeter ob uparjenih izhodiščnih vrednostih 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 dizoproksiltenofovirata n = 250 ^c	10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksiltenofovirata n = 125 ^d	245 mg dizoproksiltenofovirata n = 176 ^c	10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksiltenofovirata n = 90 ^d
Histološki odziv ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Izboljšanje za vsaj 2 točki v stopnji vnetja in nekroze po Knodell-u brez poslabšanja v stopnji fibroze po Knodell-u.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko odprto zdravljenje.

^d 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko odprto 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 log₁₀ 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 log₁₀ kopij/ml (n = 18). Poleg tega je 61% bolnikov imelo normalne koncentracije ALT v 48. tednu.

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

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata ali 245 mg 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 persistirajočo viremijo (HBV DNA ≥ 1.000 kopij/ml), med prejetjem 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 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 odprto 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 log₁₀ 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 cilja 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 ≤ 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		
	dizoproksil-tenofovirat 245 mg (n = 45)	emtricitabin 200 mg / dizoproksil-tenofovirat 245 mg (n = 45)	entekavir (0,5 mg ali 1 mg) n = 22
tolerančna napaka (trajna prekinitev zdravljenja s študijskim zdravilom zaradi neželenega učinka, povezanega z zdravljenjem)	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
n (%) ^a			
potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl od izhodiščne vrednosti ali potrjena serumska koncentracija fosfata za < 2 mg/dl (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopij/ml	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
n (%)			
ALT n (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Normalne koncentracije ALT			
≥ 2 točki nižje število točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
n (%)			
Povprečna sprememba števila točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	-0.8	-0.9	-1.3
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	-1.8	-2.3	-2.6

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

^b 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 lamivudine, v 240. tednu (študija GS-US-174-0121)

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata 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 ≥ 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 log₁₀ kopij/ml in povprečna vrednost ALT je bila 79 e./l.

Po 240. tednih zdravljenja je imelo 117 od 141 bolnikov (83%), randomiziranih za 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 odprtim 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 odprtim 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 dizoproksiltenofoviratom.

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 uparjenih izhodiščnih vrednosti 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 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 podatki o zaporedju izolatov uparjenih izhodiščnih vrednosti 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 odprto 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 dizoprosiltenofoviratom (skupina PLB-TDF). 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 dizoprosiltenofovirat.

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 dizoprosiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom (OBR – optimised background regimen). Zaradi omejitev študije koristi dizoprosiltenofovira 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 dizoprosiltenofoviratom 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 dizoprosiltenofovirat oziroma za skupino, ki je prejela placebo. Povprečno povečanje stopnje mgK je bilo v skupini z dizoprosiltenofoviratom manjše v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu je šest mladostnikov v skupini z dizoprosiltenofoviratom 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 dizoprosiltenofoviratom, 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 dizoprosiltenofoviratom (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 dizoprosiltenofoviratom, 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 prekinitev v skupini zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91% bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, 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 dizoprosiltenofoviratom 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 dizoprosiltenofovirat 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 dizoprosiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Povečanje kostne gostote za celo telo je bilo v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri 1 osebi, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, 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 dizoprosiltenofoviratom, 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 so 4 od 89 pediatričnih bolnikov, izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu, prenehali sodelovati v študiji zaradi neželenih učinkov, skladnih s proksimalno ledvično tubulopatijo (mediana izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu 104 tedni).

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 105 kopij/ml, zvišano vrednostjo ALT v serumu (\geq 2 x ZMN) ali zvišano vrednostjo ALT v serumu v anamnezi v zadnjih 24 mesecih] 72 tednov zdravili s 245 mg dizoproksiltenofoviratom (n = 52) ali placebom (n = 54). Bolniki so morali biti predhodno še nezdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, 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 dizoproksiltenofovirata (> 16 tednov pred presejanjem). V 72. tednu je imelo skupaj 88% (46/52) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom in 0% (0/54) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Štiriinsedemdeset odstotkov (26/35) bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, je imelo v 72. tednu normalizirani ALT v primerjavi z 31% (13/42) v skupini, ki je prejela placebo. Odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom 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). Petindevedeset odstotkov 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 105 kopij/ml, ALT v serumu > 1,5 x ZMN) v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom in 0% (0/32) bolnikov v skupini s placebom, imelo HBV DNA < 400 kopij/ml. Petinsedemdeset odstotkov (21/28) imunsko aktivnih bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, 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 odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom do 192. tedna. Po 72. tednu se je virološka supresija pri bolnikih, ki so prejeli dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, kateremu je sledilo odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (skupina dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat), ohranila: v 192. tednu je 86,5% (45/52) bolnikov v skupini dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat 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 odprtega zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom (skupina PLB–dizoproksiltenofovirat) strmo narasel: v 192. tednu je 74,1% (40/54) bolnikov v skupini PLB–dizoproksiltenofovirat 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 dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat 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 dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat in PLB–dizoproksiltenofovirat (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	dizoproksi l- tenofovirat - dizoproksi l- tenofovirat	PLB- dizoproksi l- tenofovira t
Povprečni (SD) Z- indeks mgK ledvene hrbtenice ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa mgK ledvene hrbtenice od izhodišča ^a	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 ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa mgK za celo telo od izhodišča ^a	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 ^b	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 ^b	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%

^a Z-indeks mgK ni prilagojen za telesno višino in maso

^b Primarni varnostni izid v 72. Tednu Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Dizoproksiltenofovirat 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

Dizoproksiltenofovirat 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 dizoproksiltenofovirat hitro absorbira in pretvori v tenofovir. Po jemanju večkratnih odmerkov dizoproksiltenofovirata s hrano pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile srednje (% koeficienta variacije) vrednosti C_{max} 326 (36,6%) ng/ml, AUC 3.324 (41,2%) ng·h/ml in C_{min} 64,4 (39,4%) ng/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 dizoproksiltenofovirata je bila približno 25% pri teščih bolnikih. Jemanje dizoproksiltenofovirata z 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 dizoproksiltenofovirata je vrednost mediane C_{max} v serumu pri sitih bolnikih znašala od 213 do 375 ng/ml. Vendar pa jemanje dizoproksiltenofovirata 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 dizoproksiltenofovirata 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 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat 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 glavnega humanega CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ali CYP1A1/2). Dizoproksiltenofovirat ni imel pri koncentraciji 100 µmol/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 dizoproksiltenofoviratom 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 dizoproksiltenofovirata 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 ≥ 35 kg. Srednji (\pm SD) C_{max} je bil $0,38 \pm 0,13$ µg/ml in srednji AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ µg·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

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

Farmakokinetične študije s 245 mg tabletami dizoprosiltenofovirata 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 dizoprosiltenofovirata 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 povešala v obdobju 48 ur in dosegla srednjo vrednost C_{max} 1,032 ng/ml in srednjo vrednost za AUC_{0-48h} 42,857 ng·h/ml.

Priporočljivo je prilagoditi interval med odmerki za 245 mg dizoprosiltenofovirjev 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 dizoprosiltenofovirata. 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%) ng/ml in AUC_{0-∞} 2.050 (50,8%) ng·h/ml tenofovirja, v primerjavi s 289 (46,0%) ng/ml in 2.310 (43,5%) ng·h/ml tenofovirja pri osebah z zmernimi motnjami ter 305 (24,8%) ng/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 ≥ 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 (≥ 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 fumarat zmanjšal indeks življenjskih funkcij in težo mladičkov v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

Zdravilna 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

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

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

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

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.

Vsebniki se odprejo s pritiskom za otroke varne zaporkе 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

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, 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, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, 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)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem 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).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva pri odraslih in/ali mladostnikih, prejeli izobraževalni paket za zdravnika, ki bo vseboval Povzetek glavnih značilnosti zdravila in primerne izobraževalno gradivo, kot je navedeno v nadaljevanju:

- izobraževalno gradivo o obravnavi ledvic pri HIV, vključno z drsnim ravnilom za očistek kreatinina
- izobraževalno gradivo o obravnavi ledvic pri HBV, vključno z drsnim ravnilom za očistek kreatinina
- izobraževalno gradivo o mladostnikih s HIV
- izobraževalno gradivo o mladostnikih s HBV

Izobraževalni gradivo o obravnavi ledvic pri HIV in HBV morata vsebovati naslednja ključna sporočila:

- da obstaja povečano tveganje za nastanek ledvične bolezni pri bolnikih, okuženih HIV in HBV, povezano z zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat, kot je zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva;
- da se zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic uporabljati samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja;
- pomembnost prilagoditve intervalov dnevnih odmerkov z uporabo zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete pri odraslih bolnikih, ki imajo očistek kreatinina 30-49 ml/min;
- da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih na hemodializi, kjer ustrezne prilagoditve odmerka ni mogoče doseči s tem zdravilom zaradi pomanjkanja alternativnih jakosti tablet, uporaba ni priporočljiva. Če alternativne oblike zdravljenja ni na voljo, se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z uporabo zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete.
- prilagoditev dnevnega odmerka z uporabo dizoprosiltenofovira 33 mg/g zrnca se priporoča za bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatina < 30ml/min). Za bolnike, ki ne morejo uporabljati formulacije z zrci in brez alternativne oblike zdravljenja se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z uporabo zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva 245 mg filmsko obložene tablete.
- da naj zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Če se zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva uporablja sočasno z nefrotoksičnimi zdravili je treba delovanje ledvic skrbno nadzorovati v skladu s priporočenim režimom;
- da je treba pri bolnikih začetne vrednosti ledvične funkcije ovrednotiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva;
- pomembnost rednega nadzorovanja delovanja ledvic med zdravljenjem z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva;
- priporočen režim za nadzorovanje delovanja ledvic, upoštevajoč prisotnost ali odsotnost dodatnih dejavnikov tveganja za ledvično okvaro;
- da je treba, če je koncentracija serumskega fosfata < 1,5 mg/dl ali se očistek kreatinina med zdravljenjem zmanjša na < 50 ml/min, ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna. Če je očistek kreatinina potrjeno < 50 ml/min ali se koncentracija serumskega fosfata zmanjša na < 1,0 mg/dl, potem je treba presoditi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Zentiva je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog;
- navodila za uporabo drsnega ravnila za očistek kreatinina.

Izobraževalno gradivo o mladostnikih s HIV in HBV morata vsebovati naslednja ključna sporočila:

- da je za obravnavo mladostnikov potreben multidisciplinarni pristop;
- da obstaja povečano tveganje za nastanek ledvične bolezni pri bolnikih, okuženih HIV in HBV, povezano z zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat, kot je zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva;
- da zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva ni priporočljivo za uporabo pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro;
- da naj zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Če se zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva uporablja sočasno z

nefrotoksičnimi zdravili, je treba delovanje ledvic skrbno nadzorovati v skladu s priporočenim režimom;

- da je treba pri bolnikih začetne vrednosti ledvične funkcije ovrednotiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva;
- pomembnost rednega nadzovanja delovanja ledvic med zdravljenjem z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva;
- priporočeni režim za nadzorovanje delovanja ledvic, upoštevajoč prisotnost ali odsotnost dodatnih dejavnikov tveganja za ledvično okvaro;
- da je treba če je pri katerem koli mladostniku, ki prejema dizoproksiltenofovirat, potrjena koncentracija serumskega fosfata $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$), ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna.
- Pri odkritju anomalij na ledvicah ali sumu na njihov pojav je potrebno posvetovanje z nefrologom, da se razmisli o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog;
- da lahko zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva povzroči zmanjšanje mgK in da učinki zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva, povezani z mgK , na dolgoročno zdravje kosti in bodoče tveganje za zlom, pri mladostnikih trenutno niso znani;
- da je potrebno pri odkritju anomalij na kosteh ali sumu na njihov pojav posvetovanje z endokrinologom in/ali nefrologom.

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 ZDRAVILNIH 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

Dizoprosiltenofovirat 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 zdravilno učinkovino dizoprosiltenofovirat. Ta zdravilna 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 inhibitor), 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 Dizoprosiltenofovirat Zentiva

Ne jemljite zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva

- Če ste alergični na tenofovir, dizoprosiltenofovirijev 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 Dizoprosiltenofovirat Zentiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat 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 bolezn ledvic ali če so preiskave kazale na težave z ledvicami.** Mladostniki, ki imajo težave z ledvicami, ne smejo prejeti zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje ledvic. Zdravilo Dizoprosiltenofovirat 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.

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva se ponavadi ne jemlje z drugimi zdravili, ki bi lahko poškodovale ledvice (glejte Druga zdravila in zdravilo Dizoprosiltenofovirat 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.

Težave s kostmi (včasih tudi zlom) se lahko pojavijo tudi zaradi okvare celic ledvičnih tubulov (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

- **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 Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat Zentiva niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Če ste starejši in so vam predpisali zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva, vas bo zdravnik skrbno nadzoroval.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat 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 alafenamidtenofovirat. Ne jemljite zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva skupaj z zdravili, ki vsebujejo dipivoksiladefovir (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)
 - interlevkin-2 (za zdravljenje raka)
 - dipivoksiladefovir (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 Dizoproksiltenofovirat Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat 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.

- **Zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smete jemati med nosečnostjo**, razen če ste se o tem posebej dogovorili s svojim zdravnikom. Čeprav so na voljo nezadostni klinični podatki o uporabi zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva pri nosečnicah, se zdravila Dizoproksiltenofovirat Zentiva ponavadi ne uporablja, razen če je nujno potrebno.
- Med zdravljenjem z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva **poskusite preprečiti, da bi zanosili**. Uporabljati morate učinkovito kontracepcijsko metodo, da bi s tem preprečili zanositev.
- **Če zanosite** ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom o možnih koristih in tveganjih vašega protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka.
- **Če ste zdravilo Dizoproksiltenofovirat 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.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Dizoproksiltenofovirat Zentiva ne dojite**. To je zato, ker zdravilna učinkovina tega zdravila prehaja v materino mleko.
- Če ste ženska, okužena z virusom HIV ali HBV, ne dojite, da s tem preprečite 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

Preden začnete jemati zdravilo Dizoproksiltenofovirat Zentiva, obvestite zdravnika, če ne prenašate laktoze ali katerega koli drugega sladkorja.

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: ena 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:** ena tableta vsak dan s hrano (na primer ob obroku ali prigrizku).

Če imate težave s pogoltanjem, 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 Dizoprosiltenofovirat 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 Dizoprosiltenofovirat Zentiva, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Dizoprosiltenofovirat 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 vsebnik s tabletami, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Dizoprosiltenofovirat Zentiva.

Če ste izpustili odmerek zdravila Dizoprosiltenofovirat 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 **redak** (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 več kot 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 napihnenosti,
- 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 kateri koli neželeni učinek, 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 Dizoproksiltenofovirat Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP. 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 potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dizoprosiltenofovirat Zentiva

- Zdravilna učinkovina je tenofovir. Ena tableta vsebuje dizoprosiltenofovirjev 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 vsebnikom s 30 filmsko obloženimi tabletami in 3 vsebniki s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Vsak vsebnik 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: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited

Tel: +44 (0) 845 372 7101

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

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