

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tenofovirdizoproksil Pliva 245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 50,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo plava do plava, filmom obložena tableta u obliku modificirane kapsule, dužine 17 mm i širine 7,5 mm, s utisnutim oznakama „93“ na jednoj i „7104“ na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Tenofovirdizoproksil Pliva indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1.

Kod odraslih bolesnika s infekcijom HIV-1 dokazivanje koristi tenofovirdizoproksila zasniva se na rezultatima jednog ispitivanja u koje su uključeni bolesnici koji prethodno nisu liječeni, uključujući one s visokim virusnim opterećenjem (> 100 000 kopija/ml), kao i na ispitivanjima u kojima je tenofovirdizoproksil dodan stabilnoj primarnoj terapiji (uglavnom trojnoj terapiji) kod bolesnika koji su prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekom i kod kojih je na početku liječenja zabilježen virološki neuspjeh (< 10 000 kopija/ml, s većinom bolesnika sa < 5 000 kopija/ml).

Tenofovirdizoproksil Pliva je također indiciran za liječenje adolescenata u dobi od 12 do <18 godina zaraženih virusom HIV-1 i rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnostima koje onemogućuju primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir tenofovirdizoproksila za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima mora se temeljiti na individualnom ispitivanju virusne rezistencije i/ili prethodnom liječenju bolesnika.

Infekcija virusom hepatitisom B

Tenofovirdizoproksil Pliva indiciran je za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih s:

- kompenziranom bolešću jetre, s dokazima aktivne replikacije virusa, trajno povišenom razinom alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološkim dokazima aktivne upale i/ili fibroze (vidjeti dio 5.1)
- dokazima o prisutnosti virusa hepatitisa B rezistentnog na lamivudin (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).
- dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Tenofovirdizoproksil Pliva indiciran je za liječenje kroničnog hepatitisa B u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina s:

- kompenziranom bolešću jetre i dokazima imunološki aktivne bolesti, tj. aktivnom replikacijom virusa i trajno povišenim razinama ALT-a u serumu ili histološki dokazanom umjerenom do teškom upalom i/ili fibrozom. U pogledu odluke o uvođenju liječenja u pedijatrijskih bolesnika, vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

HIV-1 i kronični hepatitis B

Odrasli i djeca u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg:

Preporučena doza tenofovirdizoproksila za liječenje HIV-a ili za liječenje kroničnog hepatitisa B je 245 mg (jedna tableta), jednom na dan, peroralno, s hranom.

Tenofovirdizoproksil je također dostupan u obliku 33 mg/g granula za liječenje infekcije virusom HIV-1 i za liječenje kroničnog hepatitisa B kod odraslih ili adolescenata kod kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika treba se temeljiti na pažljivom razmatranju potreba pojedinog bolesnika te se trebaju uzeti u obzir trenutne smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući početnu vrijednost histoloških značajki. Potrebno je razmotriti koristi dugoročne virusne supresije uz nastavak liječenja nasuprot riziku od produljenog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B te nesigurnosti u pogledu dugoročnog učinka koštane i bubrežne toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Serumski ALT treba biti kontinuirano povišen najmanje 6 mjeseci prije liječenja pedijatrijskih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre uslijed HBeAg pozitivnog kroničnog hepatitisa B te najmanje 12 mjeseci u bolesnika s HBeAg negativnom bolešću.

Trajanje liječenja u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B

Nije poznato optimalno trajanje liječenja. Prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- U HBeAg-pozitivnih bolesnika bez ciroze, liječenje je potrebno primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon što se potvrdi HBe serokonverzija (gubitak HBeAg i gubitak HBV DNK s detekcijom anti-HBe na dvama uzastopnim uzorcima seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili HBs serokonverzija, odnosno ako se uoči gubitak djelotvornosti (vidjeti dio 4.4). Serumске razine ALT i HBV DNK potrebno je redovito pratiti nakon prekida liječenja kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps.

- U HBeAg-negativnih bolesnika bez ciroze, liječenje je potrebno primjenjivati najmanje do pojave HBs serokonverzije ili do dokaza gubitka djelotvornosti. Prekid liječenja također se može razmotriti nakon što je postignuta stabilna virusna supresija (tj. najmanje 3 godine) pod uvjetom da se razine serumskog ALT-a i HBV DNK redovito prate nakon prekida liječenja kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps. U liječenju koje traje duže od 2 godine preporučuje se redovno ponavljati preglede, kako bi se potvrdilo da je nastavak izabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika.

U odraslih bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid liječenja.

Pedijatrijska populacija

Tenofovirdizoproksil je također dostupan u obliku granula za liječenje infekcije virusom HIV-1 i kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i u obliku tableta smanjene jačine za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina (vidjeti dio 5.1). Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tenofovirdizoproksil 33 mg/g granule i tenofovirdizoproksil 123 mg, 163 mg i 204 mg filmom obložene tablete.

Sigurnost i djelotvornost tenofovirdizoproksil u djece s infekcijom virusom HIV-1 ili djece s kroničnim hepatitisom B mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tenofovirdizoproksil Pliva, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, tada treba što prije uzeti Tenofovirdizoproksil Pliva s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tenofovirdizoproksil Pliva, a prošlo je više od 12 sati i već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povraća, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja lijeka Tenofovirdizoproksil Pliva, tada treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Tenofovirdizoproksil Pliva, ne treba uzeti još jednu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka na osnovi kojih bi se mogla preporučiti doza za bolesnike starije od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Tenofovir se eliminira bubrežima, a izloženost tenofovirusu povećava se u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Odrasli

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofovirdizoproksila u odraslih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) su ograničeni, a podaci o dugoročnoj sigurnosti nisu procijenjeni za blago oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min). Stoga se u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega tenofovirdizoproksil smije koristiti samo ako se potencijalna korist smatra većom od potencijalnog rizika. Primjena tenofovirdizoproksil 33 mg/g granula za omogućavanje snižene dnevne doze tenofovirdizoproksilfumarata preporučuje se za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Molimo pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za tenofovirdizoproksil 33 mg/g granule.

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

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

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

Za bolesnike koji nisu sposobni uzimati granulirane formulacije tenofoviridizoproksila, mogu se primijeniti produljeni intervali između primjene doza od 245 mg. Može se primijeniti 245 mg tenofoviridizoproksila svakih 48 sati na osnovi modeliranja farmakokinetičkih podataka za pojedinačnu dozu u HIV negativnih ispitanika i bez HBV-a koji imaju različit stupanj oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalnu fazu bubrežne bolesti koja iziskuje hemodijalizu, ali ta primjena nije potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Stoga je u tih bolesnika potrebno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje kao i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Za bolesnike koji nisu sposobni uzimati granulirane formulacije tenofoviridizoproksila, bez mogućnosti alternativnog liječenja, mogu se koristiti produljeni intervali primjene filmom obloženih tableta od 245 mg kako slijedi:

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

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

Ta podešavanja doze u intervalima nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju da produljeni razmak između doza tenofoviridizoproksila nije optimalan te da bi mogao dovesti do povećane toksičnosti i moguće do neprimjerenog odgovora. Stoga je u tih bolesnika potrebno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje kao i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Ne mogu se dati preporuke za doziranje za bolesnike s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi.

Pedijatrija

Uporaba tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dozu nije potrebno prilagoditi u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Ako se prekine liječenje tenofoviridizoprosilom u bolesnika s kroničnim hepatitisom B, s istovremeno prisutnom HIV-infekcijom ili bez nje, te je bolesnike potrebno pomno nadzirati zbog pojave mogućih znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tenofoviridizoprosil Pliva tablete potrebno je uzimati peroralno s hranom, jednom na dan.

Granule tenofoviridizoproksila dostupne su za bolesnike koji imaju teškoća s gutanjem filmom obloženih tableta. Međutim u iznimnim okolnostima tenofoviridizoprosil može se primijeniti nakon otapanja tablete u najmanje 100 ml vode ili soka od naranče ili grejpa.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Testiranje na HIV antitijela potrebno je ponuditi svim bolesnicima zaraženima HBV-om prije početka liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti dalje u tekstu *Istovremena infekcija virusom HIV-1 i hepatitisom B*).

HIV-1

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

Hepatitis B

Bolesnike je potrebno obavijestiti da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe putem spolnog kontakta ili kontaminacije krvlju.

Primjena odgovarajućih mjera opreza i dalje je obvezna.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

- Tenofoviridizoproksil Pliva ne smije se davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.
- Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Trojna terapija nukleozidima/nukleotidima

Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u početnom stadiju kod HIV bolesnika kada je tenofoviridizoproksil kombiniran s lamivudinom i abakavirom, kao i s lamivudinom i didanozinom u režimu liječenja jedanput na dan.

Učinci na bubrege i kosti u odrasloj populaciji

Učinci na bubrege

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

Praćenje funkcije bubrega

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

Liječenje oštećenja bubrežne funkcije

Ako je fosfat u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili je klirens kreatinina pao na < 50 ml/min u bilo kojeg odraslog bolesnika koji prima tenofoviridizoproksil, funkciju bubrega potrebno je ponovno procijeniti u roku od jednog tjedna, uključujući mjerenje glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u urinu (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Potrebno je razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoproksilom u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina sniženim na < 50 ml/min ili razinom fosfata u serumu sniženom na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja tenofoviridizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti

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

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

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

Tenofoviridizoproksil nije bio klinički ocijenjen u bolesnika koji primaju lijekove s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine poput humanih prijenosnika organskih aniona (hOAT) 1 i 3 ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksični lijek). Ti bubrežni transportni proteini mogu biti odgovorni za tubularnu sekreciju i djelomično za bubrežnu eliminaciju tenofovira i cidofovira. Posljedično, farmakokinetika lijekova s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine hOAT 1 i 3 ili MRP 4, mogla bi biti promijenjena u slučaju istovremene primjene. Osim kada je to jasno potrebno, ne preporučuje se istovremena primjena lijekova s istim bubrežnim putem sekrecije, ali ako se takva primjena ne može izbjeći, funkciju bubrega potrebno je pratiti jedanput na tjedan (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Odrasli bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi:

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviridizoproksila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. Stoga se tenofoviridizoproksil smije koristiti samo ako se potencijalna korist smatra većom od potencijalnog rizika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i u bolesnika koji iziskuju hemodijalizu, ne preporučuje se uporaba tenofoviridizoproksila. Ako ne postoji alternativno liječenje, interval doziranja mora se prilagoditi, a funkciju bubrega potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Tenofoviridizoproksil ujedno može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). U kontroliranom kliničkom ispitivanju (GS-99-903) u bolesnika s HIV-om, u trajanju od 144 tjedna, u kojem je tenofoviridizoproksil uspoređivan sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom kod odraslih bolesnika koji prethodno nisu liječeni antiretrovirusnim lijekovima, manja smanjenja BMD-a kuka i kralježnice zapažena su u obje liječene skupine. Smanjenja BMD-a kralježnice i promjene koštanih biomarkera u odnosu na početne vrijednosti bile su u 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom. Smanjenja BMD-a kuka bila su do 96. tjedna značajno veća u toj skupini. No u ovom ispitivanju tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti na kostima.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenofoviridizoprosilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofoviridizoprosila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoprosila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

Ako se sumnja na abnormalnosti na kostima ili se one otkriju, potrebno je savjetovanje.

Učinci na bubrege i kosti u pedijatrijskoj populaciji

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

Učinci na bubrege

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

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) potrebno je procijeniti prije liječenja i pratiti tijekom liječenja kao i u odraslih (vidjeti raniji tekst).

Liječenje kod oštećene funkcije bubrega

Ako se u nekog pedijatrijskog bolesnika koji prima tenofoviridizoprosil potvrdi da je fosfat u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), potrebno je ponovno procijeniti funkciju bubrega unutar jednog tjedna, uključujući mjerenje koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se sumnja na ili se otkriju abnormalnosti bubrega, onda je potrebno dobiti stručno mišljenje nefrologa i razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoprosilom. Prekid liječenja tenofoviridizoprosilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti

Primjenjuju se iste preporuke kao i kod odraslih (vidjeti raniji tekst).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoprosila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoprosil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba prekinuti primjenu u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom liječenja tenofoviridizoprosilom.

Učinci na kosti

Tenofoviridizoprosil može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezani s tenofoviridizoprosilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma (vidjeti dio 5.1).

Ako se u pedijatrijskih bolesnika otkriju abnormalnosti kostiju ili se na njih posumnja, potrebno je dobiti stručno mišljenje endokrinologa i/ili nefrologa.

Bolest jetre

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti kod bolesnika s transplantiranom jetrom vrlo su ograničeni.

Postoje tek ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviridizoproksila u bolesnika s HBV-om i dekompenziranom jetrenom bolešću te rezultatom Child-Pugh-Turcotte (CPT) od > 9. Rizik od ozbiljnih jetrenih ili bubrežnih nuspojava može biti povišen u tih bolesnika. Stoga je u toj populaciji bolesnika potrebno pažljivo pratiti parametre jetre i žuči te bubrežne parametre.

Egzacerbacija hepatitisa

Pogoršanje bolesti tijekom liječenja: Spontane egzacerbacije relativno su česte kod kroničnog hepatitisa B i karakterizira ih prolazni porast razine ALT-a u serumu. Nakon početka antivirusnog liječenja, razina ALT-a u serumu može biti povišena u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, taj porast razine ALT-a u serumu obično nije popraćen porastom razine bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Rizik od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa može biti povišen u bolesnika s cirozom, koji stoga iziskuju pažljiv nadzor tijekom liječenja.

Pogoršanje bolesti nakon prekida liječenja: Akutna egzacerbacija hepatitisa zabilježena je i u bolesnika koji su prekinuli liječenje hepatitisa B. Egzacerbacije nakon liječenja obično su povezane s porastom HBV DNK, a čini se da su većinom samo ograničavajuće. Međutim zabilježene su teške egzacerbacije, uključujući i smrtno ishode. Funkciju jetre potrebno je pratiti u ponovljenim intervalima, najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja hepatitisa B i to u sklopu kliničkog i u sklopu laboratorijskog praćenja. Ako je primjereno, može biti potrebno ponovno liječenje hepatitisa B. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom, ne preporučuje se prekid liječenja jer egzacerbacije hepatitisa nakon liječenja mogu dovesti do dekompenzacije jetre.

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

Istovremena infekcija virusom hepatitisa C ili D: Nema podataka o djelotvornosti tenofovira u bolesnika s istovremenom infekcijom virusom hepatitisa C ili D.

Istovremena infekcija virusom HIV-1 i hepatitisom B: Zbog rizika od razvoja HIV rezistencije, tenofoviridizoproksil potrebno je koristiti samo u sklopu primjerenog antiretrovirusnog kombiniranog režima liječenja u bolesnika s istovremeno prisutnim infekcijama HIV-om i HBV-om. Bolesnici s postojećim oštećenjem funkcije jetre, uključujući kroničnim aktivnim hepatitisom, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) i potrebno ih je pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ako postoje dokazi o pogoršanju jetrene bolesti u tih bolesnika, mora se razmotriti prekid ili prestanak liječenja. Međutim potrebno je napomenuti da porast ALT-a može biti dijelom klirensa HBV-a tijekom liječenja tenofovirom, vidjeti raniji tekst *Egzacerbacije hepatitisa*.

Primjena s određenim antivirusnim lijekovima u liječenju hepatitisa C

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

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

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u

nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukletioda mogu utjecati na funkciju mitohondrija u različitom stupnju, a to je najizraženije sa stavudinom, didanozinom i zidovudinom. Postoje izvješća o poremećenoj funkciji mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; to je prvenstveno slučaj s terapijama koje sadrže zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često prolazni. Rijetko su zabilježeni neki neurološki poremećaji koji nastupaju kasnije (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ove činjenice treba uzeti u obzir kod sve djece koja su *in utero* bila izložena nukleozidnim i nukleotidnim analogima, u slučaju da pokazuju teške kliničke znakove i simptome nepoznatog uzroka, a osobito neurološke simptome. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

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

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

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike je potrebno uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Starije osobe

Tenofovirdizoproksil nije ispitan u bolesnika starijih od 65 godina. Vjerojatnost smanjene funkcije bubrega veća je u starijih bolesnika te je stoga potreban oprez tijekom njihova liječenja tenofovirdizoproksilom.

Pomoćne tvari

Laktoza

Tenofovirdizoproksil Pliva sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom ukupne laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

Ne preporučuje se istovremena primjena

Tenofovir dizoproksil Pliva ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofovir dizoproksil ili tenofovir alafenamid.

Tenofovir dizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovir dipivoksilom.

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovir dizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

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

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

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

Druge interakcije

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

Tablica 1.: Interakcije između tenofovir dizoproksila i drugih lijekova

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir dizoproksila |
|---|---|--|
| ANTI-INFJEKTIVI | | |
| Antiretrovirusni lijekovi | | |
| Inhibitori proteaze | | |
| Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d) | Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29% | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|---|---|
| Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d) | Lopinavir/ritonavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre lopinavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirusom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). |
| Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d) | Darunavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre darunavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37% | Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirusom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). |
| Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI) | | |
| Didanozin | Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemsku izloženost didanozinu za 40-60 %, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofoviridizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije. | Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4). Povećana sistemsku izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofoviridizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije. |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|--|--|---|
| Adefovirdipivoksil | AUC: ↔ Cmax: ↔ | Tenofoviridizoproksilfumarat ne smije se primjenjivati istovremeno s defovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4). |
| Entecavir | AUC: ↔ Cmax: ↔ | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija tijekom istovremene primjene tenofoviridizoproksila s entecavirom. |
| Antivirusna sredstva u liječenju virusa hepatitisa C | | |
| ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg /dan) + atazanavir/ritonavir (300 mg 7 dan /100 mg / dan) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg /dan) ¹ | <p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofoviridizoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirovom ili kobicistatom).</p> <p>Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).</p> |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|--|---|
| <p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg 7 dan) + darunavir/ritonavir (800 mg 7 dan/100 mg / dan) + emtricitabin/tenofoviridizoprosil (200 mg/245 mg/dan)¹</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmax: ↓ 37%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmax: ↑ 64% Cmin: ↑ 59%</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofoviridizoprosil, uključujući poremećaj u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofoviridizoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom).</p> <p>Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).</p> |
| <p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg/dan) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg/dan)</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔</p> | <p>Ne preporuča se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4).</p> |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|---|---|
| | C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C _{max} : ↑ 79% C _{min} : ↑ 163% | |
| ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg/dan) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg / dan) | Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% | Ne preporuča se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofovira može pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|--|--|--|
| | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p> | |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p> |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|---|--|
| | Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39% | |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | 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} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52% | Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: | Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|--|---|---|
| | <p>AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p> | <p>tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p> |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40%</p> | <p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p> |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|--|--|--|
| | C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70% | |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p> | Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koji sadrže efavirenz. |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> | Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|--|---|
| | <p>C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p> | |
| <p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48%</p> | <p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksila previra i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p> |

| Lijek po terapijskim područjima (doza u mg) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin | Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila |
|---|---|---|
| | C _{min} : ↑ 47% | |
| sofosbuvir (400 mg / dan) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg / dan) | Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔ | Nije potrebno prilagođavanje doze. |

¹ Podaci dobiveni nakon istovremenog doziranja s ledipasvirom/sofosbuvikom. Isprekidana primjena (s razmakom od 12 sati) dala je slične rezultate.

² Dominantni cirkulirajući metabolit sofosbuvira.

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

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka u trudnica (više od 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s tenofoviridizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena tenofoviridizoproksila ako je potrebno.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofoviridizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofoviridizoproksil daje majkama, uz primjenu imunoglobulina protiv hepatitisa B i cjepiva protiv hepatitisa B u dojenčadi.

U tri kontrolirana klinička ispitivanja, ukupno 327 trudnica s kroničnom infekcijom HBV-om primalo je tenofoviridizoproksil (245 mg) jedanput na dan s početkom između 28. i 32. tjedna trudnoće pa sve do kraja 1. ili 2. mjeseca nakon porođaja; praćenje majki i njihove dojenčadi trajalo je do 12 mjeseci nakon porođaja. Na temelju ovih podataka nije utvrđen nijedan sigurnosni signal.

Dojenje

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dobiti svoje dojenče ako je ono primilo odgovarajuću terapiju za prevenciju prijenosa hepatitisa B pri rođenju.

Vrlo mala količina tenofovira izlučuje se u mlijeko liječenih žena te se izloženost dojenčadi tenofoviru putem majčinog mlijeka smatra zanemarivom. Iako su dugoročni podaci ograničeni, nije zabilježena nijedna nuspojava u dojenčadi te stoga majke inficirane HBV-om koje primaju tenofovir dizoproksil mogu dobiti.

Kao opće pravilo, preporučuje se da majke s infekcijom HIV-a ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

Plodnost

Klinički podaci o učinku tenofovir dizoproksila na plodnost su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak tenofovir dizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No bolesnike je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja tenofovir dizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

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

HIV-1: Može se očekivati da će približno jedna trećina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovir dizoproksilom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Te su reakcije obično blagi do umjereni poremećaji probavnog sustava. Približno 1 % odraslih bolesnika liječenih tenofovir dizoproksilom prekinuo je liječenje zbog poremećaja probavnog sustava.

Hepatitis B: Nuspojave nakon liječenja tenofovir dizoproksilom, od kojih su većina blage, očekuju se u otprilike jedne četvrtine bolesnika. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s HBV-om, najčešća nuspojava pri primjeni tenofovir dizoproksila bila je mučnina (5,4 %).

Akutne egzacerbacije hepatitisa zabilježene su i tijekom liječenja i nakon prekida liječenja hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Klinička ispitivanja hepatitisa B: Procjena nuspojava na osnovi podataka iz kliničkih ispitivanja HBV-a prvenstveno se zasniva na iskustvu iz dva dvostruko slijepa, komparativna, kontrolirana ispitivanja sa 641 bolesnikom s kroničnim hepatitisom B i kompenziranom jetrenom bolešću koji su primali tenofoviridizoproksil 245 mg na dan (n = 426) ili adefovirdipivoksil 10 mg na dan (n = 215) tijekom 48 tjedana. Nuspojave primijećene tijekom nastavka liječenja kroz 384 tjedana bile su konzistentne s profilom sigurnosti primjene tenofoviridizoproksila. Nakon početnog pada od oko -4.9 ml/min (koristeći Cockcroft-Gaultovu jednadžbu) ili -3.9 ml/min/1.73 m² (koristeći jednadžbu za modifikaciju prehrane kod bubrežnih bolesti [MDRD]) nakon prva četiri tjedna liječenja, stopa pada renalne funkcije nakon početka primjene u pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom bila je -1.41 ml/min godišnje (koristeći Cockcroft-Gaultovu jednadžbu) i -0.74 ml/min/1.73 m² godišnje (koristeći jednadžbu MDRD).

Bolesnici s dekompenziranom jetrenom bolešću: Profil sigurnosti primjene tenofoviridizoproksila u bolesnika s dekompenziranom jetrenom bolešću procijenjen je u dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (GS-US-174-0108), u kojem su bolesnici primali tenofoviridizoproksil (n = 45) ili emtricitabin plus tenofoviridizoproksil (n = 45) ili entekavir (n = 22) tijekom 48 tjedana.

U skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 7 % bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojave; 9 % bolesnika imalo je potvrđen porast kreatinina u serumu od $\geq 0,5$ mg/dl ili potvrđen fosfat u serumu od < 2 mg/dl kroz 48 tjedana; nije bilo statistički značajnih razlika između skupina koje su sadržavale tenofovir i skupine koja je primala entekavir. Nakon 168 tjedana, nepodnošenje lijeka zabilježeno je kod 16 % (7/45) bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil, 4 % (2/45) iz skupine koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil i 14 % (3/22) iz skupine koja je primala entekavir. Kod 13 % (6/45) bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil, 13 % (6/45) iz skupine koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil i 9 % (2/22) iz skupine koja je primala entekavir potvrđen je porast kreatinina u serumu od $\geq 0,5$ mg/dl ili fosfat u serumu od < 2 mg/dl.

U 168. tjednu u ovoj je skupini bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre stopa smrtnosti bila 13 % (6/45) kod bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil, 11 % (5/45) kod bolesnika koji su primali emtricitabin plus tenofoviridizoproksil i 14 % (3/22) u skupini koja je primala entekavir. Stopa hepatocelularnog karcinoma bila je 18 % (8/45) u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, 7 % (3/45) u skupini koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil i 9 % (2/22) u skupini koja je primala entekavir.

Ispitanici s višim početnim CPT-om imali su povišen rizik od razvoja ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin: Nove nuspojave na tenofoviridizoproksilfumarat nisu identificirane u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (GS-US-174-0121) u kojem je 280 bolesnika rezistentnih na lamivudin primalo terapiju tenofoviridizoproksilom (n=141) ili emtricitabin/tenofoviridizoproksilom (n=139) tijekom 240 tjedana.

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

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

| Učestalost | Tenofoviridizoproksil |
|---|------------------------------|
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i> | |
| Vrlo često: | hipofosfatemija ¹ |
| Manje često: | hipokalemija ¹ |

| | |
|--|---|
| Rijetko: | laktacidoza |
| <i>Poremećaji živčanog sustava:</i> | |
| Vrlo često: | omaglica |
| Često: | glavobolja |
| <i>Poremećaji probavnog sustava:</i> | |
| Vrlo često: | proljevanje, povraćanje, mučnina |
| Često: | bol u abdomenu, distenzija trbuha, flatulencija |
| Manje često: | pankreatitis |
| <i>Poremećaji jetre i žuči:</i> | |
| Često: | povišene transaminaze |
| Rijetko: | jetrena steatoza, hepatitis |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i> | |
| Vrlo često: | osip |
| Rijetko: | angioedem |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i> | |
| Manje često: | rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹ |
| Rijetko: | osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1,2} , miopatija ¹ |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i> | |
| Manje često: | povišen kreatinin, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) |
| Rijetko: | akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, akutna tubularna nekroza, nefritis, (uključujući akutni intersticijski nefritis) ² , nefrogeni diabetes insipidus |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i> | |
| Vrlo često: | astenija |
| Često: | umor |

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

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

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega: Budući da tenofovirdizoproksil može prouzročiti oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak profila sigurnosti primjene*). Nakon prestanka primjene tenofovirdizoproksila proksimalna bubrežna tubulopatija u načelu se riješila ili se stanje poboljšalo. U nekih pacijenata, međutim, problem pada klirensa kreatinina nije se u potpunosti riješio unatoč prestanku primjene tenofovirdizoproksila. Pacijenti s rizikom oštećenja bubrega (poput pacijenata s postojećim faktorima rizika od bubrežnih oboljenja, napredovalim HIV-om, ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) imaju povećani rizik od nepotpunog oporavka funkcije bubrega bez obzira na prestanak primjene tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofovirdizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

HIV-1:

Metabolički parametri: Tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi mogu se povećati tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

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

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Hepatitis B:

Egzacerbacije hepatitisa tijekom liječenja: U ispitivanjima u bolesnika koji nisu nikad primali nukleozide, porast ALT-a tijekom liječenja više od 10 puta u odnosu na ULN (gornju granicu normale) i > 2 puta u odnosu na početnu razinu zabilježen je u 2,6 % bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom. Srednje vrijeme do porasta ALT-a iznosilo je 8 tjedana, razine su se normalizirale u nastavku liječenja te su, u većini slučajeva, bile povezane sa smanjenjem virološkog opterećenja od $\geq 2 \log_{10}$ kopija/ml koje je prethodilo ili je bilo prisutno istovremeno s porastom ALT-a. Preporučuje se periodički pratiti funkciju jetre tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U bolesnika s HBV-om, klinički i laboratorijski pokazatelji egzacerbacija hepatitisa nastupili su nakon prestanka liječenja HBV-a (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

HIV-1

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

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

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

Kronični hepatitis B

Nuspojave su se procijenile na temelju jednog randomiziranog ispitivanja (ispitivanje GS-US-174-0115) u 106 adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina) s kroničnim hepatitisom B koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna te na

randomiziranom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0144) u 89 bolesnika s kroničnim hepatitisom B (od 2 do < 12 godina) koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom (n = 60) ili placebo (n = 29) tijekom 48 tjedana. Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom bile su sukladne onima opaženim u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dijelove 4.8 *Tablični prikaz nuspojava* i 5.1).

U djece u dobi od 2 do < 18 godina zaražene HBV-om opaženo je smanjenje BMD-a. Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Druge posebne populacije

Starije osobe: Tenofoviridizoproksil nije ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina. Vjerojatnost smanjene funkcije bubrega veća je u starijih bolesnika te je stoga potreban oprez tijekom njihova liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem bubrega: Budući da tenofoviridizoproksil može uzrokovati bubrežnu toksičnost, preporučuje se pažljiv nadzor bubrežne funkcije u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega liječenog lijekom Tenofoviridizoproksil Pliva (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena tenofoviridizoproksilfumarata ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijava sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci: Tenofoviridizoproksilfumarat je fumaratna sol predlijeka tenofoviridizoproksila. Tenofoviridizoproksil se apsorbira i pretvara u djelatnu tvar tenofovir, koja je nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog monofosfata. Nakon toga konstitucijski izraženi stanični enzimi pretvaraju tenofovir u djelatni metabolit, tenofovir difosfat, koji obavezno završava lanac. Tenofovir difosfat ima unutarstanični poluživot od 10 sati u aktiviranim mononuklearnim stanicama periferne krvi (MSPK) i 50 sati u mirujućim MSPK. Tenofovir difosfat inhibira reverznu transkriptazu virusa HIV-1 i polimerazu virusa HBV izravno se natječući za vezno mjesto s prirodnim deoksiribonukleotidnim supstratom i, nakon ugradnje u DNK, završetkom DNK lanca. Tenofovir difosfat

slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . U koncentracijama do 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovir nije djelovao na sintezu mitohondrijske DNK ili na stvaranje mliječne kiseline u *in vitro* analizama.

Podaci koji se odnose na HIV:

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

Rezistencija: Sojevi HIV-1 smanjene osjetljivosti na tenofovir i s mutacijom reverzne transkriptaze K65R izdvojeni su *in vitro* i u nekih bolesnika (vidjeti odlomak *Klinička djelotvornost i sigurnost*). Primjenu tenofoviridizoproksila potrebno je izbjegavati u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima sa sojem koji nosi K65R mutaciju (vidjeti dio 4.4). Dodatno, supstitucija K70E reverzne transkriptaze u HIV-1 je odabrana tenofovirom i rezultira niskim stupnjem smanjenja osjetljivosti na tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima među prethodno liječenim bolesnicima procijenjeno je anti-HIV djelovanje 245 mg tenofoviridizoproksila protiv soja virusa HIV-1 s rezistencijom na nukleozidne inhibitore. Rezultati pokazuju da je odgovor na terapiju tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg bio smanjen u bolesnika čiji je HIV izražavao 3 ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAM), koje su uključivale mutaciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W.

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

U ispitivanju GS-99-907 sudjelovalo je 550 prethodno liječenih odraslih bolesnika koji su primali placebo ili tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/ mm^3 , srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 3,4 \log_{10} kopija/ml (78 % bolesnika imalo je virusno opterećenje < 5000 kopija/ml), a srednja vrijednost trajanja prethodnog liječenja HIV-a bila je 5,4 godine. Početna genotipska analiza izolata HIV-a u 253 bolesnika otkrila je da je 94 % bolesnika imalo HIV-1 mutacije za rezistenciju povezane s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, 58 % je imalo mutacije povezane s inhibitorima proteaza, a 48 % je imalo mutacije povezane s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U 24. tjednu vremenski ponderirana prosječna promjena od početne vrijednosti izražena kao \log_{10} koncentracije HIV-1 RNK (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 \log_{10} kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 \log_{10} kopija/ml za primatelje tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg ($p < 0,0001$). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofoviridizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG₂₄) za broj CD4 (+13 stanica/ mm^3 za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/ mm^3 za placebo, p -vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bio je -0,57 \log_{10} kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg razvilo je mutaciju K65R unutar prvih 48 tjedana.

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja s aktivnom kontrolom GS-99-903, koja je trajala 144 tjedna, ocjenjivane su djelotvornost i sigurnost tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg u usporedbi sa stavudinom kad je korišten u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu liječeni antiretrovirusnom terapijom. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 279 stanica/ mm^3 , srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,91 \log_{10} kopija/ml, 19 % bolesnika imalo je simptomatsku infekciju virusom HIV-1, a 18 % je imalo AIDS. Bolesnici su stratificirani prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNK i broju CD4 stanica. Četrdeset i

tri posto bolesnika imalo je početno virusno opterećenje > 100.000 kopija/ml, a 39 % imalo je broj CD4 stanica < 200 stanica/ml.

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

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

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

Podaci koji se odnose na HBV

Antivirusna aktivnost na HBV in vitro: Antivirusna aktivnost tenofovira *in vitro* na HBV procijenjena je u HepG2 2.2.15 staničnoj liniji. Vrijednosti EC₅₀ za tenofovir kretale su se u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l, s vrijednostima CC₅₀ (50 % koncentracije citotoksičnosti) od > 100 μmol/l.

Rezistencija: Nisu identificirane HBV mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil (vidjeti *Klinička djelotvornost i sigurnost*). U staničnim analizama, sojevi HBV-a sa rtV173L, rtL180M i rtM204I/V mutacijama povezanim s rezistencijom na lamivudin i telbivudin pokazali su se osjetljivima na tenofovir u rasponu od 0,7 do 3,4 puta više nego kod virusa divljeg tipa. Sojevi HBV-a sa rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V i rtM250V mutacijama povezanim s rezistencijom na entecavir pokazali su se osjetljivima na tenofovir u rasponu od 0,6 do 6,9 puta više nego kod virusa divljeg tipa. Sojevi HBV-a s mutacijama rtA181V i rtN236T povezanim s rezistencijom na adefovir pokazali su se osjetljivima na tenofovir u rasponu od 2,9 do 10 puta više nego kod virusa divljeg tipa. Virus koji sadržavaju mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ koje su 1,5 puta više od onih virusa divljeg tipa.

Klinička djelotvornost i sigurnost: Dokazivanje koristi tenofoviridizoproksila u kompenziranoj i dekompenziranoj bolesti zasniva se na virološkom, biokemijskom i serološkom odgovoru u odraslih s HBeAg-pozitivnim i HBeAg-negativnim kroničnim hepatitisom B. Liječeni bolesnici uključivali su one koji prethodno nisu primali terapiju, koji su primali lamivudin, koji su primali adefovirdipivoksil i bolesnike s početnim mutacijama povezanim s rezistencijom na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Korist je također dokazana na osnovi histološkog odgovora u kompenziranih bolesnika.

Iskustvo kod bolesnika s kompenziranom bolešću jetre tijekom 48 tjedana (ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103): Rezultati kroz 48 tjedana iz dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze 3., u

kojima je tenofoviridizoproksil uspoređivan s adefovirdipivoksilom u bolesnika s kompenziranom jetrenom bolešću, predstavljeni su u tablici 3. dalje u tekstu. Ispitivanje GS-US-174-0103 provedeno je u 266 (randomiziranih i liječenih) HBeAg-pozitivnih bolesnika, a ispitivanje GS-US-174-0102 provedeno je u 375 (randomiziranih i liječenih) bolesnika negativnih na HBeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ta ispitivanja tenofoviridizoproksil bio je značajno bolji od adefovirdipivoksila za primarni cilj, odnosno potpuni odgovor (koji se definira kao razina HBV DNK od < 400 kopija/ml i poboljšanje nekroinflamatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu). Liječenje tenofoviridizoproksilom od 245 mg bilo je također povezano sa značajno većim udjelima bolesnika sa HBV DNK < 400 kopija/ml, u usporedbi s liječenjem adefovirdipivoksilom od 10 mg. Oba su liječenja dala slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definira se kao poboljšanje nekroinflamatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu) u 48. tjednu (vidjeti tablicu 3. dalje u tekstu).

U ispitivanju GS-US-174-0103 značajno veći udio bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil nego iz one koja je primala adefovirdipivoksil imao je normaliziranu razinu ALT-a i postigao gubitak HBsAg u 48. tjednu (vidjeti tablicu 3. dalje u tekstu).

Tablica 3.: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih bolesnika u 48. Tjednu

| Parametar | Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni) | | Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni) | |
|--|--|--|--|---------------------------------------|
| | Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250 | Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125 | Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176 | Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90 |
| Potpuni odgovor (%)^a | 71* | 49 | 67* | 12 |
| Histologija Histološki odgovor (%) ^b | 72 | 69 | 74 | 68 |
| Srednje smanjenje HBV DNK u odnosu na početnu razinu^c (log10 kopija/ml) | -4,7* | -4,0 | -6,4* | -3,7 |
| HBV DNK (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) | 93* | 63 | 76* | 13 |
| ALT (%) Normaliziran ALT ^d | 76 | 77 | 68* | 54 |
| Serologija (%) | | | | |
| HBeAg gubitak/ serokonverzija | n/p | n/p | 22/21 | 18/18 |
| HBsAg gubitak/ serokonverzija | 0/0 | 0/0 | 3*/1 | 0/0 |

* p-vrijednost vs. adefovirdipivoksil < 0,05.

^a Potpuni odgovor definira se kao HBV DNK razina < 400 kopija/ml i poboljšanje nekroinflamatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu.

^b Poboljšanje nekroinflamatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu

^c Srednja promjena s početne razine HBV DNK samo odražava razliku između početne razine HBV DNK i granice detekcije (engl. *Limit of Detection, LOD*) analize.

^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s početnom razinom ALT-a višom od ULN-a.

n/p = nije primjenjivo.

Tenofovirdizoproksil povezan je sa značajno višim udjelima bolesnika s neotkrivenim HBV DNK (< 169 kopija/ml [< 29 IU/ml]; granica detekcije analize Roche Cobas Taqman HBV), u usporedbi s adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 %, 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Odgovor na liječenje tenofovirdizoproksilom usporediv je u bolesnika koji su uzimali nukleozide (n = 51) i onih koji ih nisu uzimali (n = 375) te u bolesnika s normalnim početnim ALT-om (n = 21) i abnormalnim ALT-om (n = 405) kad su kombinirana ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103. Četrdeset i devet od 51 bolesnika koji su uzimali nukleozide prethodno su liječeni lamivudinom. U 73 % bolesnika koji su primali nukleozide i 69 % onih koji ih nisu primali postignut je potpun odgovor na liječenje; u 90 % bolesnika koji su primali nukleozide i 88 % onih koji ih nisu uzimali postignuta je HBV DNK supresija od < 400 kopija/ml. U svih bolesnika s normalnim početnim ALT-om i 88 % bolesnika s abnormalnim početnim ALT-om postignuta je HBV DNK supresija < 400 kopija/ml.

Iskustvo nakon 48 tjedana u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103: U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, nakon primanja dvostruko slijepog liječenja tijekom 48 tjedana (bilo tenofovirdizoproksil 245 mg ili adefovirdipivoksil 10 mg), bolesnici su bez prekida u liječenju prebačeni u otvoreni dio ispitivanja s tenofovirdizoproksilom. U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, 77 %, odnosno 61 % bolesnika ostalo je u ispitivanju do 384 tjedana. U 96, 144, 192, 240, 288 i 384. tjednu, virusna supresija te biokemijski i serološki odgovor zadržani su s nastavkom liječenja tenofovirdizoproksilom (vidjeti tablice 4 i 5 dalje u tekstu).

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

| Parametar ^a | Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni) | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 250 | | | | | | Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 125 | | | | | |
| Tjedan | 96 ^b | 144 ^c | 192 ^e | 240 ⁱ | 288 ^l | 384 ^o | 96 ^c | 144 ^f | 192 ^h | 240 ^j | 288 ^m | 384 ^p |
| HBV DNK (%) <400 kopija/ml (<69IU/ml) | 90 | 87 | 84 | 83 | 80 | 74 | 89 | 88 | 87 | 84 | 84 | 76 |
| ALT (%) Normaliziran ALT ^d | 72 | 73 | 67 | 70 | 68 | 64 | 68 | 70 | 77 | 76 | 74 | 69 |
| Serologija (%) | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p | n/p |
| HBeAg gubitak/ serokonverzija | 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 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| HBsAg gubitak/ serokonverzija | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

- ^a Na osnovi algoritma dugoročne evaluacije (engl. *Long Term Evaluation, LTE*) – Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja u bilo koje vrijeme prije 384. tjedna zbog protokolom definirane završne točke, kao i oni koji su završili 384. tjedan, uključeni su u denominator.
- ^b 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 48 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^c 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 48 tjedana primjene tenofoviridizoproksila.
- ^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s početnim ALT-om višim od ULN-a.
- ^e 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^f 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila.
- ^g 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^h 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila .
- ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 192 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^j 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila
- ^k Jedan bolesnik u ovoj skupini postao je HBsAg- negativan po prvi put u 240. tjednu i bio je uključen u ispitivanje u vrijeme prestanka prikupljanja podataka. Međutim nestanak HBsAg kod tog ispitanika bio je konačno potvrđen tijekom sljedećeg kontrolnog pregleda.
- ^l 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^m 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila
- ⁿ Predstavljeni podaci su kumulativni postoci koji se zasnivaju na Kaplan Meierovoj analizi, uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenoj primjeni tenofoviridizoproksila (KM- tenofoviridizoproksil).
- ^o 48 tjedana dvostruko slijepe primjene tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^p 48 tjedana dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila
- n/p= nije primjenjivo.

Tablica 5.: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBsAg-pozitivnih bolesnika u 96, 144, 192, 240, 288 i 384. tjednu otvorenog liječenja

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

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| HBsAg gubitak/ serokonverzija | 5/ 4 | 8/ 6 ^g | 11/ 8 ^g | 11/ 8 ^l | 12/ 8 ^l | 15/ 12 ^l | 6/ 5 | 8/ 7 ^g | 8/ 7 ^g | 10/ 10 ^l | 11/ 10 ^l | 13/ 11 ^l |
|----------------------------------|------|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|

^a Na temelju algoritma LTE (Long Term Evaluation) – Pacijenti koji su prekinuli ispitivanje u bilo kojem trenutku prije 384. tjedna zbog završetka određenog protokola, kao i oni koji su dovršili svih 384 tjedana, uključeni su u denominator.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega je uslijedilo 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

^d Ispitanici u analizi normalizacije ALT-a uključivali su samo one pacijente s ALT-om iznad ULN-a na početku primjene.

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

^g Brojke predstavljaju kumulativne postotke na temelju Kaplan-Meierove analize, uključujući podatke sakupljene nakon dodavanja emtricitabina u otvoreno ispitivanje tenofoviridizoproksilom (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega su uslijedila 144 tjedna otvorenog ispitivanja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega su uslijedila 144 tjedna otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog ispitivanja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

^l Brojke predstavljaju kumulativne postotke na temelju Kaplan-Meierove analize, isključujući podatke sakupljene nakon dodavanja emtricitabina u otvoreno ispitivanje tenofoviridizoproksilom (KM- tenofoviridizoproksil).

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksilom, nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksilom.

Kombinirani podaci za biopsiju jetre na početnoj razini i nakon 240. tjedna bili su dostupni za 331/489 bolesnika koji su ostali u ispitivanju GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 u 240. tjednu (vidjeti tablicu 6. dalje u tekstu). Kod 95 % (225/237) bolesnika bez ciroze na početku i 99 % (93/94) bolesnika s cirozom na početku nije zabilježeno ili je zabilježeno poboljšanje fibroze (stadij fibroze po Ishaku). Od 94 bolesnika s cirozom na početnoj razini (stadij fibroze po Ishaku 5-6), kod 26 % (24) nije zabilježena promjena stadija fibroze po Ishaku, a kod 72 % (68) je zabilježena regresija ciroze do 240. tjedna, uz smanjenje stadija fibroze po Ishaku za najmanje 2 boda.

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

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

^a Populacija korištena za analizu histologije uključivala je samo bolesnike s dostupnim podacima za biopsiju jetre (nedostupni podaci = isključeni iz analize) do 240. tjedna. Odgovor nakon dodavanja emtricitabina je isključen (ukupno 17 ispitanika iz oba ispitivanja).

^b Poboljšanje nekroinflatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorene primjene.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorene primjene tenofoviridizoproksila.

Iskustva u bolesnika s istovremeno prisutnom HIV-infekcijom, a koji su prethodno liječeni lamivudinom: U randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana, u kojem je ispitivan tenofoviridizoproksil 245 mg u odraslih bolesnika s koegzistirajućim infekcijama virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, a koji su prethodno uzimali lamivudin (ispitivanje ACTG 5127), početne srednje vrijednosti HBV DNK u serumu kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je uzimala tenofovir iznosile su 9,45 log₁₀ kopija/ml (n = 27). U bolesnika za koje se prikupljeni podaci za 48 tjedana, liječenje tenofoviridizoproksilom 245 mg bilo je povezano sa srednjom promjenom serumske razine HBV DNK u odnosu na početnu od -5.74 log₁₀ kopija/ml (n = 18). Također, normalan ALT u 48. tjednu zabilježen je kod 61 % bolesnika.

Iskustva u bolesnika s perzistentnom replikacijom virusa (ispitivanje GS-US-174-0106): Djelotvornost i sigurnost tenofoviridizoproksila 245 mg ili tenofoviridizoproksila 245 mg plus 200 mg emtricitabina procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0106) kod HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih odraslih bolesnika s perzistentnom viremijom (HBV DNK ≥ 1000 kopija/ml) dok su primali adefovirdipivoksil 10 mg u razdoblju od više od 24 tjedna. Na početku, 57 % bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala tenofoviridizoproksil prema 60 % bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil bilo je prethodno liječeno lamivudinom. Sveukupno, u 24. tjednu, liječenje tenofoviridizoproksilom rezultiralo je sa 66 % (35/53) bolesnika s HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) prema 69 % (36/52) bolesnika liječenih emtricitabinom plus tenofoviridizoproksilom (p = 0,672). Također, 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom imalo je razinu HBV DNK koju nije bilo moguće otkriti (< 169 kopija/ml [< 9 IU/ml]); granica kvantifikacije u analizi Roche Cobas TaqMan HBV prema 60 % (31/52) bolesnika liječenih emtricitabinom plus tenofoviridizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je tumačiti jer su ispitivači imali opciju intenzivirati liječenje u otvoreno ispitivanje s emtricitabinom plus tenofoviridizoproksilom. U tijeku su dugoročna ispitivanja čiji je cilj procijeniti odnos rizika i koristi dvojne terapije emtricitabinom plus tenofoviridizoproksilom u bolesnika s monoinfekcijom HBV-om.

Iskustva u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre u 48. Tjednu (ispitivanje GS-US-174-0108): Ispitivanje GS-US-174-0108 je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem su procjenjivane sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksila (n = 45), emtricitabina plus tenofoviridizoproksila (n = 45) i entecavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, srednja vrijednost CPT rezultata iznosila je 7,2, srednji HBV DNK iznosio je 5,8 log₁₀ kopija/ml i srednji serumski ALT iznosio je 61 U/l na početnoj razini. Četrdeset i dva posto (19/45) bolesnika je prije toga najmanje 6 mjeseci uzimalo lamivudin, 20 % (9/45) bolesnika uzimalo je adefovirdipivoksil, a kod 9 od 45 bolesnika (20 %) na početku su zabilježene mutacije rezistencije na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Primarne točke ishoda za sigurnost primjene bile su prestanak liječenja zbog nuspojava i potvrđen porast serumske razine kreatinina ≥ 0,5 mg/dl ili potvrđena serumska razina fosfata od < 2 mg/dl.

U bolesnika čiji je CPT rezultat ≤ 9, kod 74 % (29/39) bolesnika iz skupine tenofoviridizoproksil i 94 % (33/35) bolesnika iz skupine koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil postignuta je razina HBV DNK < 400 kopija/ml nakon 48 tjedana.

Podaci dobiveni iz ovog ispitivanja suviše su ograničeni da bi omogućili donošenje konačnih zaključaka o usporedbi emtricitabina plus tenofoviridizoproksila s tenofoviridizoproksilom (vidjeti tablicu 7. dalje u tekstu).

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

| | Ispitivanje 174-0108 | | |
|--|--|---|--|
| Parametar | Tenofovirdizoproksil 245 mg (n = 45) | Emtricitabin 200 mg/ tenofovirdizoproksil 245 mg (n = 45) | Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n = 22 |
| Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nenadanog liječenja) n (%)^a | 3 (7 %) | 2 (4 %) | 2 (9 %) |
| Potvrđen porast serumske razine kreatinina $\geq 0,5$ mg/dl u odnosu na početnu ili serumske razine fosfata od < 2 mg/dl n (%)^b | 4 (9 %) | 3 (7 %) | 1 (5 %) |
| HBV DNK n (%) < 400 kopija/ml n (%) | 31/44 (70 %) | 36/41 (88 %) | 16/22 (73 %) |
| ALT n (%) Normalan ALT | 25/44 (57 %) | 31/41 (76 %) | 12/22 (55 %) |
| Pad CPT zbroja od ≥ 2 boda u odnosu na početnu razinu n (%) | 7/27 (26 %) | 12/25 (48 %) | 5/12 (42 %) |
| Srednja promjena CPT zbroja u odnosu na početnu razinu | -0,8 | -0,9 | -1,3 |
| Srednja promjena MELD zbroja u odnosu na početnu razinu | -1,8 | -2,3 | -2,6 |

^a p-vrijednost kojom se uspoređuju skupine koje su sadržavale tenofovir u odnosu na skupinu koja je primala entekavir = 0,622,

^b p-vrijednost kojom se uspoređuju skupine koje su sadržavale tenofovir u odnosu na skupinu koja je primala entekavir = 1,000.

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

Korištenjem analize ispitanika koji nisu završili ispitivanje/koji su se prebacili na drugu terapiju = neuspjeh, kod 50 % (21/42) ispitanika koji su primali tenofovirdizoproksil, 76 % (28/37) ispitanika koji su primali emtricitabin plus tenofovirdizoproksilfumarat i 52 % (11/21) ispitanika koji su primali entekavir postignut je HBV DNK < 400 kopija/ml u 168. tjednu.

Iskustvo u bolesnika s HBV-om rezistentnim na lamivudin u 240 tjedana (ispitivanje GS-US-174-0121)

Djelotvornost i sigurnost 245 mg tenofovirdizoproksila procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (GS-US-174-0121) u HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika (n = 280) s kompenziranom bolešću jetre, viremijom (HBV DNK ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazima rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petero na početku imalo mutacije povezane s rezistencijom na adefovir. Sto četrdeset i jedan odrasli ispitanik randomiziran je u skupinu koja je primala tenofovirdizoproksil, a 139 u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofovirdizoproksil. Demografski podaci na početnoj razini bili su slični između dviju terapijskih skupina: Na početku, 52,5 % ispitanika bilo je HBeAg-negativno, 47,5 % njih bilo je HBeAg-pozitivno, srednja razina HBV DNK iznosila je 6,5 log₁₀ kopija/ml, a srednja razina ALT iznosila je 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 ispitanika (83 %) randomiziranih u skupinu koja je primala tenofovir dizoproksil imali su HBV DNK < 400 kopija/ml, a kod 51 od 79 ispitanika (65 %) zabilježena je normalizacija ALT-a. Nakon 240 tjedana liječenja emtricitabinom plus tenofovir dizoproksilom, 115 od 139 ispitanika (83 %) imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml, a kod 59 od 83 ispitanika (71 %) zabilježena je normalizacija ALT-a. Među HBeAg-pozitivnim ispitanicima randomiziranim u skupinu koja je primala tenofovir dizoproksil, u 16 od 65 ispitanika (25 %) zabilježen je gubitak HBeAg, a kod 8 od 65 ispitanika (12 %) zabilježena je anti-HBe serokonverzija kroz 240. tjedan. U HBeAg-pozitivnih ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofovir dizoproksil fumarat, kod 13 od 68 ispitanika (19 %) uočen je gubitak HBeAg, a kod 7 od 68 ispitanika (10 %) anti-HBe serokonverzija kroz 240. tjedan. Gubitak HBsAg zabilježen je u dva ispitanika do 240. tjedna, randomiziranih u skupinu koja je primala tenofovir dizoproksil, ali ne i serokonverzija u anti-HBs. Kod pet ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofovir dizoproksil fumarat zabilježen je gubitak HBsAg, a dva od tih 5 ispitanika iskusila su serokonverziju u anti-HBs.

Klinička rezistencija: Četiristo dvadeset i šest HBeAg-negativnih (GS-US-174-0102, n = 250) i HBeAg-pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 176) bolesnika, inicijalno randomiziranih u skupinu koja je primala dvostruko slijepi tenofovir dizoproksil, a nakon toga otvorenu primjenu tenofovir dizoproksila, analizirano je radi genotipskih promjena HBV polimeraze u odnosu na početnu razinu. Genotipske evaluacije provedene kod svih bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu (n = 39), 96. tjednu (n = 24), 144. tjednu (n = 6), 192. tjednu (n = 5), 240. tjednu (n = 4), 288. tjednu (n = 6) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofovir dizoproksilom, nisu pokazale razvoj mutacija povezanih s rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

Kod 215 HBeAg negativnih (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) pacijenata inicijalno randomiziranih za dvostruko-slijepo liječenje adefovir dipivoksilom, a potom prebačenih na otvoreno liječenje tenofovir dizoproksilom, evaluirane su promjene genotipa HBV polimeraza u odnosi na početak terapije. Evaluacije genotipa kod svih pacijenata s HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. tjednu (n = 16), 96 (n = 5), 144. tjednu (n = 1), 192. tjednu (n = 2), 240. tjednu (n = 1), 288. tjednu (n = 1) i 384. tjednu (n = 2) monoterapije tenofovir dizoproksilom pokazale su da se nisu razvile nikakve mutacije povezane s rezistencijom prema tenofovir dizoproksilu.

U ispitivanju GS-US-174-0108, 45 bolesnika (uključujući 9 bolesnika s mutacijama povezanim s rezistencijom na lamivudin i/ili adefovir dipivoksil na početnoj razini) primalo je tenofovir dizoproksil do 168 tjedana. Genotipski podaci iz uparenih izolata HBV-a na početku i tijekom liječenja bili su raspoloživi za 6/8 bolesnika s razinom HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu. U tim izolatima nisu identificirane supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofovir dizoproksil. Genotipska analiza provedena je kod 5 bolesnika nakon 48. tjedna, u skupini koja je primala tenofovir dizoproksil. Kod niti jednog ispitanika nisu zabilježene supstitucije povezane s rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0121, 141 bolesnik sa supstitucijama povezanim s rezistencijom na lamivudin na početnoj razini primao je tenofovir dizoproksil u trajanju do 240 tjedana. Kumulativno, bilo je 4 bolesnika s viremičnom epizodom (s HBV DNK > 400 kopija/ml) u njihovoj zadnjoj vremenskoj točki na terapiji tenofovir dizoproksil fumaratom. Među njima, genotipski podaci iz uparenih HBV izolata na početnoj razini i tijekom liječenja bili su dostupni za 2 od 4 bolesnika. U tim izolatima nisu identificirane supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofovir dizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0115), 52 bolesnika (uključujući 6 bolesnika s mutacijama povezanim s rezistencijom na lamivudin na početnoj razini) početno je slijepo primalo tenofovir dizoproksil do 72 tjedna, a potom je 51/52 bolesnika prebačeno na otvoreno liječenje tenofovir dizoproksilom (skupina tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu (n = 6), 72. tjednu (n = 5), 96. tjednu (n = 4), 144. tjednu (n = 2) i 192. tjednu (n = 3). Pedeset četiri bolesnika (uključujući 2 bolesnika s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo liječeno placebom 72

tjedna, nakon čega je 52/54 bolesnika liječeno tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 96. tjednu (n = 17), 144. tjednu (n = 7) i 192. tjednu (n = 8). U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom bili su dostupni za 9 od 10 bolesnika s razinom HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu. U tim izolatima nisu utvrđene aminokiselinske supstitucije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil do 48. tjedna.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 HIV-1 inficiranih i prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina liječeno je tenofoviridizoproksilom (n = 45) ili placebom (n = 42) u kombinaciji s optimiranim pozadinskim režimom (engl. *optimised background regimen, OBR*) u trajanju od 48 tjedana. Zbog ograničenja samog ispitivanja, korist tenofoviridizoproksil u odnosu na placebo nije dokazana na osnovi razina HIV-1 RNK u plazmi u 24. tjednu. Međutim očekuje se korist u adolescentskoj populaciji na osnovi ekstrapolacije podataka za odrasle i komparativnih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika koji su dobivali terapiju tenofoviridizoproksilom ili placebom, srednja Z-vrijednost BMD-a lumbalne kralježnice bila je -1,004, odnosno -0,809, a srednja Z-vrijednost BMD-a cijelog tijela iznosila je -0,866, odnosno -0,584 na početnoj razini. Srednje promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepe faze) iznosile su -0,215, odnosno -0,165 za Z-vrijednost BMD-a za lumbalnu kralježnicu, te -0,254 i -0,179 za Z-vrijednost BMD-a cijelog tijela u skupinama koje su uzimale tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja stopa dobitka BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil nego u onoj koja je primala placebo. U 48. tjednu, značajan gubitak BMD-a lumbalne kralježnice (definira se kao gubitak od > 4 %) zabilježen je u šest adolescenata iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i jednog adolescenta iz skupine koja je primala placebo. Među 28 bolesnika koji su liječeni 96 tjedana tenofoviridizoproksilom, Z-vrijednosti BMD-a pali su za -0,341 za lumbalnu kralježnicu i -0,458 za cijelo tijelo.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 97 bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina koji su prethodno liječeni sa stabilnom, virološkom supresijom na terapijama koje su sadržavale stavudin ili zidovudin, randomizirani su u skupine u kojima je bilo stavudin bilo zidovudin zamijenjen tenofoviridizoproksil (n = 48) ili su nastavili s početnom terapijom (n = 49) u trajanju od 48 tjedana. U 48. tjednu, kod 83 % bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i 92 % iz skupine koja je primala stavudin ili zidovudin, koncentracije HIV-1 RNK iznosile su < 400 kopija/ml. Na razliku u udjelu bolesnika koji su zadržali < 400 kopija/ml u 48. tjednu utjecao je viši broj izlaska iz ispitivanja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. Kad su isključeni podaci koji nedostaju, 91 % bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i 94 % bolesnika iz skupine koja je primala stavudin ili zidovudin imalo je koncentraciju HIV-1 RNK od < 400 kopija/ml u 48. tjednu.

Smanjenja BMD-a zabilježena su u pedijatrijskih bolesnika. U bolesnika koji su primali terapiju tenofoviridizoproksil, odnosno stavudinom ili zidovudinom, srednja Z-vrijednost BMD-a za lumbalnu kralježnicu bila je -1,034, odnosno -0,498, a srednja Z-vrijednost BMD-a za cijelo tijelo bila je -0,471, odnosno -0,386 na početnoj razini.

Srednje promjene u 48. tjednu (kraj faze randomizacije) iznosile su 0,032, odnosno 0,087 kod Z-vrijednosti BMD-a za lumbalnu kralježnicu, te -0,184, odnosno -0,027 kod Z-vrijednosti BMD-a za cijelo tijelo u skupini koja je uzimala tenofoviridizoproksil, odnosno stavudin ili zidovudin. Srednja stopa dobitka koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu bila je slična između skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i one koja je primala stavudin ili zidovudin. Dobitak koštane mase u cijelom tijelu bio je manji u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil nego u onoj koja je primala stavudin ili

zidovudin. U jednog ispitanika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i ni u jednog iz one koja je primala stavudin ili zidovudin zabilježen je značajan gubitak BMD-a lumbalne kralježnice (> 4%) u 48. tjednu. Z-vrijednosti BMD-a pali su za -0,012 za lumbalnu kralježnicu i za -0,338 za cijelo tijelo u 64 ispitanika koji su liječeni tenofoviridizoproksil u trajanju od 96 tjedana. Z-vrijednosti BMD-a nisu prilagođene prema visini i težini.

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

Kronični hepatitis B: U ispitivanju GS-US-174-0115, 106 HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina, s kroničnom HBV-infekcijom [HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/ml, povišen ALT ($\geq 2 \times$ ULN) u serumu ili povišena razina ALT-a u serumu u protekla 24 mjeseca] liječeno je tenofoviridizoproksilom 245 mg (n = 52) ili placebom (n = 54) u trajanju od 72 tjedna. Ispitanici nisu smjeli prethodno primati tenofoviridizoproksil, ali su mogli primati terapiju na osnovi interferona (> 6 mjeseci prije probira) ili bilo koju oralnu anti-HBV nukleozidnu/nukleotidnu terapiju koja ne sadrži tenofoviridizoproksil (> 16 tjedana prije probira). U 72. tjednu ukupno je 88 % (46/52) bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i 0 % (0/54) bolesnika iz skupine koja je primala placebo imalo razinu HBV DNK od < 400 kopija/ml. Sedamdeset i četiri posto (26/35) bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil imalo je normaliziran ALT u 72. tjednu u usporedbi sa 31 % (13/42) u skupini koja je primala placebo. Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksil bio je usporediv u bolesnika koji nisu prethodno primali nukleoz(t)ide (n = 20) i one koji su ih primali (n = 32), uključujući bolesnike rezistentne na lamivudin (n = 6). U 95 % bolesnika koji prethodno nisu primali nukleoz(t)ide, 84 % bolesnika koji su primali nukleoz(t)ide i 83 % bolesnika rezistentnih na lamivudin postignuta je razina HBV DNK od < 400 kopija/ml u 72. tjednu. Trideset i jedan od 32 bolesnika koji su dobivali nukleoz(t)ide već je imao iskustva s lamivudinom. U 72. tjednu, 96 % (27/28) imuno-aktivnih bolesnika (HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/ml, serumski ALT > 1,5 x ULN) iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil i 0 % (0/32) bolesnika iz skupine koja je primala placebo imali su HBV DNK < 400 kopija/ml. Sedamdeset i pet posto (21/28) imuno-aktivnih bolesnika iz skupine koja je primala tenofoviridizoproksil imalo je normalan ALT u 72. tjednu, u usporedbi sa 34 % (11/32) iz skupine koja je primala placebo.

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

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

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

| | Na početku | 72. tjedan | 192. tjedan |
|--|------------|------------|-------------|
|--|------------|------------|-------------|

| | Tenofovird izoproksil-t enofovirdiz oproksil | PLB- tenofo virdizopro ksil | Tenofovird izoproksil-t enofovirdiz oproksil | PLB- tenofo virdizopro ksil | Tenofovird izoproksil-t enofovirdiz oproksil | PLB-tenofo virdizopro ksil |
|--|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|----------------------------------|
| Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kralježnice | -0.42 (0.762) | -0.26 (0.806) | -0.49 (0.852) | -0.23 (0.893) | -0.37 (0.946) | -0.44 (0.920) |
| Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z- rezultata ^a lumbalne kralježnice u odnosu na početak | NA | NA | -0.06 (0.320) | 0.10 (0.378) | 0.02 (0.548) | -0.10 (0.543) |
| Srednja vrijednost BMD Z- rezultata ^a cijelog tijela | -0.19 (1.110) | -0.23 (0.859) | -0.36 (1.077) | -0.12 (0.916) | -0.38 (0.934) | -0.42 (0.942) |
| Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z- rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak | NA | NA | -0.16 (0.355) | 0.09 (0.349) | -0.16 (0.521) | -0.19 (0.504) |
| Smanjenje BMD- a lumbalne kralježnice za najmanje 6% ^b | NA | NA | 1.9% (1 bolesnik) | 0% | 3.8% (2 bolesnika) | 3.7% (2 bolesnika) |
| Smanjenje BMD- a cijelog tijela za najmanje 6% ^b | NA | NA | 0% | 0% | 0% | 1.9% (1 bolesnik) |
| Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kralježnice u % | NA | NA | 5.14% | 8.08% | 10.05% | 11.21% |
| Srednja vrijednost povećanja BMD-a cijelog tijela u % | NA | NA | 3.07% | 5.39% | 6.09% | 7.22% |

N/P = Nije primjenjivo

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s kroničnim hepatitisom B liječeno je tenofoviridizoprosilom od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg (n = 60) ili placebo (n = 29) jedanput na dan tijekom 48 tjedana. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofoviridizoprosilom, morali su imati razinu HBV DNK > 105 kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) i ALT > 1,5 × gornja granica normale (GGN) na probiru. U 48. tjednu, ukupno je 77% (46 od 60) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom i 7% (2 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo imalo razinu HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml). U 48. tjednu ALT se normalizirao u 66% (38 od 58) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom u usporedbi s 15% (4 od 27) bolesnika u skupini koja je primala placebo. U dvadeset pet posto (14 od 56) bolesnika u skupini koja je primala tenofoviridizoprosil i 24% (7 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo došlo je do HBeAg serokonverzije u 48. tjednu.

Odgovor na liječenje tenofoviridizoprosilom bio je usporediv u prethodno neliječenih i prethodno liječenih ispitanika sa 76% (38/50) prethodno neliječenih i 80% (8/10) prethodno liječenih ispitanika koji su postigli HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) u 48. tjednu. Odgovor na liječenje tenofoviridizoprosilom također je bio sličan u početno HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih ispitanika sa 77% (43/56) HBeAg pozitivnih i 75,0% (3/4) HBeAg negativnih ispitanika koji su postigli HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48. tjednu. Distribucija HBV genotipova na početku ispitivanja bila je slična u skupinama tenofoviridizoprosila i placeba. Većina je ispitanika bila genotipa C (43,8%) ili D (41,6%) uz manju i sličnu učestalost genotipova A i B (6,7% svaki). Samo je jedan ispitanik randomiziran u skupinu tenofoviridizoprosila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoprosilom bili slični za genotipove A, B, C i E [75-100% ispitanika postiglo je HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48. tjednu] s manjom stopom odgovora u ispitanika s infekcijom genotipom D (55%).

Podaci o mineralnoj gustoći kostiju (BMD) iz ispitivanja GS-US-174-0144 sažeto su navedeni u Tablici 9:

Tablica 9: Ocjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja i u 48. tjednu

| | Na početku | | 48. tjedan | |
|--|----------------------|------------------|------------------------|----------------------|
| | Tenofoviridizoprosil | PLB | Tenofoviridizoprosil | PLB |
| Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kralježnice | 0.02 (0.977) | -0.29 (1.229) | -0.11 (0.983) | -0.11 (1.234) |
| Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kralježnice u odnosu na početak | N/P | N/P | -0.12 (0.411) | 0.14 (0.330) |
| Srednja vrijednost BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela | 0.11 (0.743) | -0.05 (1.497) | -0.34 (0.939) | 0.20 (1.299) |
| Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak | N/P | N/P | -0.18 (0.334) | 0.22 (0.446) |
| Smanjenje ^b BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 4% | N/P | N/P | 18.3% (11 subjects) | 6.9% (2 subjects) |
| Smanjenje ^b BMD-a cijelog tijela za najmanje 4% | N/P | N/P | 6.7% (4 subjects) | 0% |

| | | | | |
|---|-----|-----|------|------|
| Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kralježnice u % | N/P | N/P | 3.8% | 7.6% |
| Srednja vrijednost povećanja BMD-a cijelog tijela u % | N/P | N/P | 4.5% | 8.9% |

N/P = nije primjenjivo

^a BMD Z-rezultati dostupni su samo za ograničeni skup ispitanika s odgovarajućim referentnim podacima

^b Sekundarna mjera ishoda do 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s tenofoviridizoproksilom u jedne ili više podskupina pedijatrijske populacije s HIV-om i kroničnim hepatitisom B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj uporabi).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Tenofovir se unutar stanica pretvara u tenofovir monofosfat i u djelatni sastojak tenofovir difosfat.

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

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

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

Eliminacija: Tenofovir se prvenstveno izlučuje putem bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80 % doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Procjenjuje se da ukupni klirens iznosi otprilike 230 ml/h/kg (otprilike 300

ml/min). Procjenjuje se da bubrežni klirens iznosi otprilike 160 ml/h/kg (otprilike 210 ml/min), što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati.

Istraživanja su utvrdila da je put aktivnog tubularnog izlučivanja tenofovira utok u proksimalne tubularne stanice putem humanog transportnog aniona (hOAT) 1 i 3 i efluks u urin putem proteina 4 (MRP 4) višestruko rezistentnog na lijekove.

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

Dob

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

Spol

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

Etnička pripadnost

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u skupinama različite etničke pripadnosti.

Pedijatrijska populacija

HIV-1: Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je u 8 adolescentnih bolesnika s infekcijom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) i tjelesne težine ≥ 35 kg. Srednji (\pm SD) C_{\max} i AUC_{τ} bili su $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, odnosno $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Izloženost tenofovirusu postignuta u adolescenata koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoproksila od 245 jedanput na dan.

Kronični hepatitis B: Koncentracije tenofovira u stanju ravnoteže u adolescenata inficiranih HBV-om (12 do < 18 godina) koji su peroralno primali dnevnu dozu tenofovirdizoproksila (u obliku fumarata) od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoproksila (u obliku fumarata) od 245 jedanput na dan.

Izloženost tenofovirusu u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HBV-om u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali oralne dnevne doze tenofovirdizoproksila od 6,5 mg/kg tjelesne mase (u tabletama ili granulama) do najveće doze od 245 mg bila je slična izloženostima postignutima u pedijatrijskih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali jednu dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofovirdizoproksila.

Farmakokinetička ispitivanja s tabletama tenofovirdizoproksila (u obliku fumarata) od 245 mg nisu provedena u djece u dobi ispod 12 godina ili u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a ni HBV-a s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega, definiranim prema početnoj vrijednosti klirensa kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je $\text{CrCl} > 80$ ml/min; blago oštećenje kod $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; umjereno oštećenje kod $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min i teško oštećenje kod $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega srednja se vrijednost (% koeficijenta varijacije) izloženosti tenofovirusu povećala sa 2185 (12 %) ng·h/ml u ispitanika s $\text{CrCl} > 80$ ml/min na 3064 (30 %) ng·h/ml u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6009 (42 %) ng·h/ml u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 15 985 (45 %) ng·h/ml u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Očekuje se da će preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, s povećanim intervalom

doziranja, dovesti do viših vršnih koncentracija u plazmi i niže razine C_{min} u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Kliničke implikacije toga nisu poznate.

U bolesnika s bolešću bubrega u terminalnoj fazi ($CrCl < 10$ ml/min) koji iziskuju hemodijalizu, koncentracije tenofovira između dijaliza značajno su povećane u razdoblju od 48 sati te je postignut srednji C_{max} od 1032 ng/ml i srednji AUC_{0-48h} od 42 857 ng·h/ml.

Preporučuje se promijeniti interval doziranja tenofovirdizoproksila 245 mg u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili u bolesnika s bolešću bubrega u terminalnoj fazi kod kojih je potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi koji se liječe peritonealnom dijalizom ili drugim oblicima dijalize.

Farmakokinetika tenofovira u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Budući da nema dostupnih podataka, nije moguće dati preporuku za doziranje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

Unutarstanična farmakokinetika: Kod neproliferirajućih humanih mononuklearnih stanica periferne krvi (MSPK) utvrđeno je da je poluvijek tenofovirdifosfata oko 50 sati, a poluvijek u fitohemaglutinin stimuliranom MSPK-u oko 10 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Ocjena utjecaja na okoliš

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

natrijev škroboglikolat, vrste A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Film-ovojnica

Opadry II 85F205009 Blue:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

talk (E553b)

boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)

boja *carmine* (E120)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PVdC//Al blister: 1 godina

PVC/PE/PVdC//Al blister: 1 godina

OPA/Al/PVC//Al blister: 1 godina

Bočica: 2 godine

Sadržaj bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) potrebno je upotrijebiti unutar 60 dana od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

PVC/PVdC//Al blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

PVC/PE/PVdC//Al blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

OPA/Al/PVC//Al blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočica: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVdC//Al blisteri koji sadrže 30 i 90 tableta.

PVC/PVdC//Al blisteri djeljivi na jedinične doze koji sadrže 30 x 1 i 90 x 1 tabletu.

PVC/PE/PVdC//Al blisteri koji sadrže 30 i 90 tableta.

PVC/PE/PVdC//Al blisteri djeljivi na jedinične doze koji sadrže 30 x 1 i 90 x 1 tabletu.

OPA/Al/PVC//Al blisteri koji sadrže 30 i 90 tableta.

OPA/Al/PVC//Al blisteri s perforiranim jediničnim dozama koji sadrže 30 x 1 i 90 x 1 tabletu.

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i spremnikom sa silikagelom kao sredstvom za sušenje, koja sadrži 30 i višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30) tableta.

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) (debljih stijenki) s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i spremnikom sa silikagelom kao sredstvom za sušenje, koja sadrži 30 i 90 (3 pakiranja od 30) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-373118482

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.08.2015.

Datum posljednje obnove: 25.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.05.2021.