

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tenofovir dizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 245 mg tenofovir dizoproksila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 220 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 16 mm x 10 mm, s utisnutom oznakom „H“ na jednoj strani i „T11“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Tenofovir dizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1.

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

Tenofovir dizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete su također indicirane za liječenje adolescenata u dobi od 12 do <18 godina zaraženih virusom HIV-1 s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnostima koje onemogućuju primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir lijeka Tenofovir dizoproksil Sandoz 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 hepatitisom B

Tenofovir dizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih s:

- kompenziranom bolešću jetre, s dokazom 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.

- 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 Sandoz 245 mg filmom obložene tablete indicirane su 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, stalno povišenom razinom ALT-a u serumu i histološkim dokazima aktivne upale i/ili fibroze (vidjeti dijelove 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 adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg

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

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika (adolescenata) 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 u 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 odraslih i adolescentnih 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.

Tenofovirdizoproksil je također dostupan u obliku drugih farmaceutskih oblika za liječenje infekcije virusom HIV-1 i liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna. Molim pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za te farmaceutske oblike.

Pedijatrijska populacija

Tenofovirdizoproksil je također dostupan u drugim farmaceutskim oblicima 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 druge farmaceutske oblike.

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

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tenofovirdizoproksil Sandoz, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, tada treba što prije uzeti Tenofovirdizoproksil Sandoz s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tenofovirdizoproksil Sandoz, 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 Sandoz, tada treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Tenofovirdizoproksil Sandoz, 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 bubrezima, a izloženost tenofoviru 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 drugih formulacija tenofovirdizoproksila za omogućavanje snižene dnevne doze tenofovirdizoproksila preporučuje se za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Molimo pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za te farmaceutske oblike.

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

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

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

Za bolesnike koji ne mogu uzimati tenofoviridizoproksil u obliku granula mogu se primjenjivati produženi intervali između doza 245 mg filmom obloženih tableta. Preporučuje se primjena 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 ne mogu uzimati tenofoviridizoproksil u obliku granula i bez dostupnog alternativnog liječenja mogu se primjenjivati produženi intervali između doza 245 mg filmom obloženih tableta 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 nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju da produljeni interval između doza lijeka Tenofoviridizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete 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 lijekom Tenofoviridizoproksil Sandoz 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

Tenofoviridizoproksil Sandoz tablete potrebno je uzimati jednom na dan, peroralno s hranom.

Granule tenofoviridizoproksila mogu biti dostupne za bolesnike koji imaju teškoća s gutanjem filmom obloženih tableta. Molimo pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za te farmaceutske oblike. Međutim u iznimnim okolnostima, Tenofoviridizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete mogu se primijeniti nakon otapanja tablete u najmanje 100 ml vode, soka od naranče ili soka od grožđa.

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*).

Hepatitis B

Bolesnike je potrebno obavijestiti da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HIV-a ili 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 Sandoz ne smije se davati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil.
- Tenofoviridizoproksil Sandoz 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 i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih faktora rizika. U bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega, potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

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 mjerenja koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u urinu (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Potrebno je također razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoproksilom u 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 bolesnika s čimbenicima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su liječeni tenofoviridizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više

nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se tenofovir dizoproksil primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon uvođenja velike doze ili višestrukih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) zabilježeni su u bolesnika liječenih tenofovir dizoproksilom s čimbenicima rizika za oštećenje funkcije bubrega. Ako se tenofovir dizoproksil primjenjuje istovremeno s nesteroidnim protuupalnim lijekom, funkciju bubrega potrebno je primjereno pratiti.

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

Tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoprosila 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 tenofovir dizoprosila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. Stoga se tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoprosila. 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 tenofovir dizoprosila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovir dizoprosila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovir dizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovir dizoprosila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovir dizoprosila 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Tenofoviridizoproksil Sandoz može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezani s tenofoviridizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma za sada nisu poznati (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 bolešću jetre 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 povećan 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 samoograničavajuće. Međutim zabilježene su teške egzacerbacije, uključujući i smrtne ishode. Funkciju jetre potrebno je pratiti u ponovljenim intervalima, najmanje šest 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 uznapređovalom 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 bolesnika 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 kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*) 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 za virus 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, sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom ledipasvira/sofosbuvira, sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom s tenofoviridizoproksilom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom), osobito u bolesnika pod povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Kod bolesnika koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom 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 nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima

nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. 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 zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme započinjanja liječenja CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je vrlo varijabilno, te ovi događaji mogu nastati 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 ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina. Vjerojatnost smanjene funkcije bubrega veća je u starijih bolesnika te je stoga potreban oprez tijekom njihova liječenja tenofovirdizoproksilom.

Tenofovirdizoproksil Sandoz 245 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu hidrat. Stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

Ne preporučuje se istovremena primjena

Tenofovirdizoproksil Sandoz ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Tenofovirdizoproksil Sandoz ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Kako se i tenofovir primarno eliminira putem bubrega, istovremena primjena tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila
ANTIINFJEKTIVI		
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 tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
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 tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, 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 tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin	Istovremena primjena	Ne preporučuje se istovremena

	tenofovir dizoproksila i didanozina povećava sistemsku izloženost didanozinu za 40-60 %.	primjena tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoprosilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir dizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija tijekom istovremene primjene tenofovir dizoproksila s entekavirom.
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63%	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovir dizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovir dizoproksila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežnih funkcija, ako

	<p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% Cmin: ↑ 47%</p>	alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoprosil (200 mg/245 mg q.d.)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 uslijed istovremene primjene tenofovidizoprosila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoprosila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežnih funkcija, ako alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoprosilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio</p>

	GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% Cmax: ↑ 79% Cmin: ↑ 163%	4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir- dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91%	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati

	<p>Cmin: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Dolutegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmax: ↑ 61% Cmin: ↑ 115%</p>	funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovidizoprosila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoprosila 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	Sofosbuvir:	Povećane koncentracije

<p>(400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↓28% Cmax: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 52%</p>	<p>tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovidizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila 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>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmax: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovidizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila 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>

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 46% Cmin: ↑ 70%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovir dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadziranje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmax: ↓ 47% Cmin: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<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.</p>

	<p>Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmax: ↑ 77% Cmin: ↑ 121%</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovidizoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 44% Cmin: ↑ 84%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoprosilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).</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/tenofovidizoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Voksilaprevir:</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofovidizoprosila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoprosila prilikom istovremene primjene s sofosbuvikom/velpatasvirom/voksilaprevikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p>

	<p>AUC: ↑ 143% Cmax: ↑ 72% Cmin: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%</p>	<p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔</p>	<p>Nije nužna prilagodba doziranja.</p>

¹ Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom. Primjena s vremenskim odmakom (s 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

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

NP = nije primjenjivo.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovir-dizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom

(pojačanim ritonaviro), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinilestradiolom.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na postojanje malformacija i fetoneonatalno toksičnog učinka povezanog s tenofovirdizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena tenofovirdizoproksila ako je potrebno.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofovirdizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil (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 tenofovirdizoproksil mogu dobiti.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da majke koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

HIV-1 i hepatitis B: U bolesnika koji su primali tenofovirdizoproksil 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 (vidjeti dio 4.4).

HIV-1: Može se očekivati da će približno jedna trećina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Te su reakcije obično

blagi do umjereni poremećaji probavnog sustava. Približno 1 % odraslih bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom prekinulo je liječenje zbog poremećaja probavnog sustava.

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

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

Tablični prikaz nuspojave

Procjena nuspojave tenofoviridizoproksila 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 nuspojave u kliničkim ispitivanjima HIV-1 temelji se na iskustvu iz dva ispitivanja na 653 prethodno liječena bolesnika koji su 24 tjedna dobivali tenofoviridizoproksil (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 bolesnika 144 tjedna dobivalo tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg (n = 299) ili stavudin (n = 301) u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom.

Klinička ispitivanja hepatitisa B: Procjena nuspojave na osnovi podataka iz kliničkih ispitivanja HBV-a prvenstveno se zasniva na iskustvu iz dva dvostruko slijepa, komparativna, kontrolirana ispitivanja sa 641 odraslim bolesnikom s kroničnim hepatitisom B i kompenziranom bolešću jetre 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 smanjenja za približno -4,9 ml/min (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) ili -3,9 ml/min/1,73 m² (prema jednadžbi kod prilagodbe dijete u bubrežnoj bolesti [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) nakon prva 4 tjedna liječenja, brzina godišnjeg smanjenja funkcije bubrega od početne zabilježena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom iznosila je -1,41 ml/min godišnje (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) i -0,74 ml/min/1,73 m² godišnje (prema MDRD jednadžbi).

Bolesnici s dekompenziranom jetrenom bolešću: Sigurnosni profil tenofoviridizoproksila u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre procijenjen je u dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (GS-US-174-0108), u kojem su odrasli 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 tenofoviridizoproksil nisu zabilježene u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (GS-US-174-0121) u kojem je 280 bolesnika rezistentnih na lamivudin 240 tjedana primalo liječenje tenofoviridizoproksilom (n = 141) odnosno liječenje emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom (n = 139).

Nuspojave za koje se smatra da su (barem moguće) povezane s liječenjem navedene su dalje u tekstu po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. 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 temelju 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:	proljevi, povraćanje, mučnina
Često:	bol u trbuhu, 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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
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 tenofoviridizoproksilom ako nije prisutna tubulopatija.

² Ova nuspojava prepoznata je nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u randomiziranim, kliničkim, kontroliranim ispitivanjima tenofoviridizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji.

Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tenofoviridizoproksilu u randomiziranim, kontroliranim, kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da tenofovir može prouzročiti oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak profila sigurnosti primjene*). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati 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 izloženošću 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 tri bolesnika imala klinički značajan pad procijenjenog GFR-a koji se poboljšao nakon prekida primjene tenofoviridizoproksila.

Kronični hepatitis B

Procjena nuspojava zasniva se na randomiziranom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0115) u 106 adolescenata (12 do < 18 godina) s kroničnim hepatitisom B koji su liječeni tenofoviridizoproksilom 245 mg (n = 52) ili su primali placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna i 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 zamijećene u adolescenata koji su dobivali tenofoviridizoproksil bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima primjene tenofoviridizoproksila u odraslih bolesnika (vidjeti dio 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 funkcije bubrega

Budući da tenofoviridizoproksil može uzrokovati bubrežnu toksičnost, preporučuje se pažljiv nadzor bubrežne funkcije u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega liječenih tenofoviridizoproksilom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena tenofoviridizoproksila 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:

Predlijek tenofovirdizoproksil 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_{msb} 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 tenofovirdizoproksila potrebno je izbjegavati u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima sa sojem koji nosi K65R mutaciju (vidjeti dio 4.4). Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima među prethodno liječenim bolesnicima procijenjeno je anti-HIV djelovanje 245 mg tenofovirdizoproksila protiv soja virusa HIV-1 s rezistencijom na nukleozidne inhibitore. Rezultati pokazuju da je odgovor na terapiju tenofovirdizoproksilom 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ koncentracije HIV-1 RNK (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i - 0,61 log₁₀ 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/mm³ za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bio je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofoviridizoprosilom 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,91 log₁₀ 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 entekavir 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. Virusi 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 bolešću jetre, 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 nekroinflatorne 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 nekroinflatorne 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

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-
--	------------------------------	------------------------------

Parametar	negativni)		pozitivni)	
	tenofovir dizoprosil 245 mg n = 250	adefovir dipivoksil 10 mg n = 125	tenofovir dizoproksi 1 245 mg n = 176	adefovir dipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNK od početne vrijednosti^c (log ₁₀ 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 Medijan promjene od početnih vrijednosti 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.

Tenofovir dizoproksil je bio povezan 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 tenofovir dizoprosilom 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. 49 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 tenofoviridizoproksil 245 mg ili adefovirdipivoksil 10 mg), bolesnici su bez prekida u liječenju prebačeni u otvoreni dio ispitivanja s tenofoviridizoproksilom. 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 tenofoviridizoproksilom (vidjeti tablice 4. i 5. niže).

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

Parametar ^a	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni)											
	Tenofoviridizoproksil 245 mg						Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofoviridizoproksil 245 mg					
	n = 250						n = 125					
Tjedan	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNK (%) <400 kopija/ml (<69 IU/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 (%) HBeAg gubitak/ serokonverzija	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
HBsAg 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

^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 slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja 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 slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorenog ispitivanja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorene primjene tenofoviridizoproksila.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog ispitivanja

^j 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja 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 slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorenog ispitivanja

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

ⁿ Predstavljani podaci su kumulativni postoci koji se zasnivaju na Kaplan Meierovoj analizi, uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofoviridizoproksilom (KM-tenofoviridizoproksil).

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorenog ispitivanja

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

n/p= nije primjenjivo.

Tablica 5.: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg pozitivnih bolesnika u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju

Parametar ^a	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni)											
	Tenofoviridizoproksil 245 mg						Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofoviridizoproksil 245 mg					
	n = 176						n = 90					
Tjedan	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ^m	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/ serokonve	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

rzija												
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

- ^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 slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega je uslijedilo 48 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 48 tjedana primjene tenofovirdizoproksila.
- ^d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s početnim ALT-om višim od ULN-a.
- ^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 96 tjedana otvorene primjene tenofovirdizoproksila.
- ^g Predstavljani podaci su kumulativni postoci koji se zasnivaju na Kaplan Meierovoj analizi, uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofovirdizoproksilom (KM-ITT).
- ^h 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 144 tjedana otvorene primjene tenofovirdizoproksila.
- ^j 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je uslijedilo 192 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^k 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega su uslijedila 192 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.
- ^l Predstavljani podaci su kumulativni postoci koji se zasnivaju na Kaplan Meierovoj analizi, isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofovirdizoproksilom (KM-tenofovirdizoproksil).
- ^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.
- ^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.
- ^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

Kombinirani podaci za biopsiju jetre na početnoj razini i nakon 240. tjedna bili su dostupni za 331/489 bolesnika koji su ostali u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 (vidjeti tablicu 6 niže). 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)	
	Tenofovir dizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofovir dizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir dizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofovir dizoproksil 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 nekroinflamatorne vrijednosti prema Knodellu za najmanje 2 boda, bez pogoršanja fibroze prema Knodellu.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir dizoproksila, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila, nakon čega su uslijedila 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovir dizoproksilom.

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 tenofovir dizoproksil 245 mg u odraslih bolesnika s istovremenom infekcijom 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 tenofovir dizoproksilom 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 tenofovir dizoproksila 245 mg ili tenofovir dizoproksila 245 mg plus 200 mg emtricitabina procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0106) kod HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih 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 tenofovir dizoproksil prema 60 % bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofovir dizoproksil bilo je prethodno liječeno lamivudinom. Sveukupno, u 24. tjednu, liječenje tenofovir dizoproksilom rezultiralo je sa 66 % (35/53) bolesnika s HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) prema 69 % (36/52) bolesnika liječenih emtricitabinom plus tenofovir dizoproksilom (p = 0,672). Također, 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofovir dizoproksilom imalo je razinu HBV DNK koju nije bilo moguće otkriti (< 169 kopija/ml [< 29 IU/ml]; granica kvantifikacije u analizi Roche Cobas TaqMan HBV) prema 60 % (31/52) bolesnika liječenih emtricitabinom plus tenofovir dizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je tumačiti jer su ispitači imali opciju intenzivirati liječenje u otvoreno ispitivanje s emtricitabinom plus tenofovir dizoproksilom. U tijeku su dugoročna ispitivanja čiji je cilj procijeniti odnos rizika i koristi dvojne terapije emtricitabinom plus tenofovir dizoproksilom 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 entekavira (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 nuspojave i potvrđen porast serumске razine kreatinina ≥ 0,5 mg/dl ili potvrđena serumска 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 niže).

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

Parametar	Ispitivanje 174-0108		
	Tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n = 22
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu ≥ 0,5 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost ili fosfata u serumu < 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 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja promjena CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3

Srednja promjena MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b p-vrijednost kojom se uspoređuju skupine koje su primale 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 tenofoviridizoproksil, 76 % (28/37) ispitanika koji su primali emtricitabin plus tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 \geq 1000 IU/ml) i genotipskim dokazima rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petero na početku imalo mutacije povezane s rezistencijom na adefovir. 141 odrasli ispitanik randomiziran je u skupinu koja je primala tenofoviridizoproksil, a 139 u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofoviridizoproksil. 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksil, 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 tenofoviridizoproksil, kod 13 od 68 ispitanika (19 %) uočen je gubitak HBeAg, a kod 7 od 68 ispitanika (10 %) anti-HBe serokonverzija kroz 240. tjedan. Dva ispitanika randomizirana za tenofoviridizoproksil imala su nestanak HbeAg do 240. tjedna, ali ne i serokonverziju na anti-HBs. Pet ispitanika randomiziranih za emtricitabin i tenofoviridizoproksil imalo je nestanak HbsAg, s time da su 2 od tih 5 ispitanika imala serokonverziju na anti-HBs.

Klinička rezistencija

426 HBeAg-negativnih (GS-US-174-0102, n = 250) i HBeAg-pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 176) bolesnika početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksilom, nisu pokazale razvoj mutacija povezanih s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U 215 HBeAg negativnih bolesnika (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) bolesnika početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja adefovirdipivoksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom procjenjivala se promjena u genotipu HBV polimeraze od početnih rezultata. Procjene genotipa

provedene u svih bolesnika s vrijednostima HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofoviridizoproksilom pokazale su da se nisu razvile mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0108, 45 bolesnika (uključujući 9 bolesnika s mutacijama povezanima s rezistencijom na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil na početnoj razini) primalo je tenofoviridizoproksil do 168 tjedana. Genotipski podaci iz uparenih izolata HBV-a na početku i tijekom liječenja bili su raspoloživi za 6/8 bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu. U tim izolatima nisu identificirane supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil. Nakon 48. tjedna genotipska analiza provedena je za 5 ispitanika u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. U nijednom ispitaniku nije zabilježena nikakva supstitucija aminokiselina povezana s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0121, 141 bolesnik sa supstitucijama povezanima s rezistencijom na lamivudin na početnoj razini primao je tenofoviridizoproksil u trajanju do 240 tjedana. Kumulativno, 4 bolesnika na terapiji tenofoviridizoproksilom imala su viremijsku epizodu (HBV DNK > 400 kopija/ml) u posljednjoj vremenskoj točki. Za 2 od ta 4 bolesnika bili su dostupni sekvencijski podaci iz sparenih početnih rezultata te HBV izolata tijekom liječenja. U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0115), 52 bolesnika (uključujući 6 bolesnika s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo primalo tenofoviridizoproksil do 72 tjedna, a potom je 51/52 bolesnika prebačeno na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil). 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). 54 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 slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom bili su dostupni za 9 od 10 bolesnika s razinom HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. tjednu. Podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom liječenja, dobivenih od bolesnika koji su sa slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom nakon najmanje 48 tjedana slijepog liječenja, bili su dostupni za 12 od 16 bolesnika u 96. tjednu, 4 od 6 bolesnika u 144. tjednu i 4 od 4 bolesnika u 192. tjednu, koji su imali razinu HBV DNA > 400 kopija/ml. U tim izolatima nisu utvrđene aminokiselinske supstitucije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil do 48., 96., 144. ili 192. 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 tenofoviridizoproksila 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 temelju 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 kralješnicu, 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 kralješnicu 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 tenofoviridizoproksilom (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 izlazaka 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 tenofoviridizoproksilom, odnosno stavudinom ili zidovudinom, srednja Z-vrijednost BMD-a za lumbalnu kralješnicu 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 kralješnicu, 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 kralješnicu i za -0,338 za cijelo tijelo u 64 ispitanika koji su liječeni tenofoviridizoproksilom 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 bubrezima. 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 105 kopija/ml, povišen ALT (\geq 2 x ULN) u serumu ili povišena razina ALT-a u serumu u protekla 24 mjeseca] liječeno je tenofoviridizoproksilom 245 mg (n = 52) ili placebo (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. 74 % (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 tenofoviridizoproksilom 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. 31 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 105 kopija/ml, serumski ALT > 1,5 x ULN) iz skupine koja je primala tenofovir dizoproksil i 0 % (0/32) bolesnika iz skupine koja je primala placebo imali su HBV DNK < 400 kopija/ml. 75 % (21/28) imuno-aktivnih bolesnika iz skupine koja je primala tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksil do 192. tjedna. Nakon 72 tjedna, održana je virološka supresija u bolesnika koji su primali dvostruko slijepo tenofovir dizoproksil nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje tenofovir dizoproksil (skupina tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil): 86,5% (45/52) bolesnika u skupini tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksilom (skupina PLB-tenofovir dizoproksil): 74,1% (40/54) bolesnika u skupini PLB-tenofovir dizoproksil imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupini tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil i PLB-t (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: Procjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 72. i 192. tjednu

	Na početku		72 tjedan		192 tjedan	
	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil	Tenofovir dizoproksil-tenofovir dizoproksil	PLB-tenofovir dizoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice u odnosu na početak	NP	NP	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)

Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata cijelog tijela u odnosu na početak ^a	NP	NP	-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	NP	NP	1,9% (1 bolesnik)	0%	3,8% (2 bolesnika)	3,7% (2 bolesnika)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6% ^b	NP	NP	0%	0%	0%	1,9% (1 bolesnik)
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice u %	NP	NP	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a cijelog tijela u %	NP	NP	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NP = 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom, 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil i 24% (7 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo došlo je do HBeAg serokonverzije u 48. tjednu.

Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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%).

Nakon najmanje 48 tjedana slijepog, randomiziranog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u sklopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 192. tjednu. Među bolesnicima koji su primali placebo tijekom dvostruko slijepog razdoblja, udio bolesnika s HBV DNA < 400 kopija/ml naglo je porastao nakon što su počeli otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil udio bolesnika s normaliziranom razinom ALT-a u 192. tjednu bio je 79,3 % odnosno 59,3 % (na temelju kriterija središnjeg laboratorija). Kod sličnog postotka ispitanika u skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (33,9 % odnosno 34,5 %) došlo je do HBeAg serokonverzije do 192. tjedna. Ni u jednog ispitanika u te dvije ispitivane skupine nije došlo do HBsAg serokonverzije u 192. tjednu. Stope odgovora na liječenje tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. U 192. tjednu opažena stopa anja u bolesnika s infekcijom genotipom D (77 %), ali s poboljšanjem u usporedbi s rezultatima nakon 48 tjedana (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, u 48. i 192. tjednu

	Na početku		48. tjedan		192. tjedan	
	Tenofoviridizoproksil	PLB	Tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil	Tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela	0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Srednja	N/P	N/P	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18	0,38

vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak					(1,020)	(0,934)
Kumulativna incidencija BMD-a lumbalne kralježnice ^a od početne vrijednosti za ≥4%	N/P	N/P	18,3%	6,9%	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela ^a od početne vrijednosti za ≥4%	N/P	N/P	6,7%	0%	6,7 %	0 %
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kralježnice u %	N/P	N/P	3,9%	7,6%	19,2 %	26,1 %
Srednja vrijednost povećanja BMD-a cijelog tijela u %	N/P	N/P	4,6%	8,7%	23,7 %	27,7 %

N/P = nije primjenjivo

^a Više ni jedan ispitanik nije imao BMD-a za ≥4% nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s tenofovirdizoproksilom 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

Tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksila u bolesnika zaraženih HIV-om, tenofovirdizoproksil brzo se apsorbira i pretvara u tenofovir. Primjena višestrukih doza tenofovirdizoproksila uz obrok u

bolesnika zaraženih 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproksila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40 %, a C_{max} za približno 14 %. Nakon prve doze tenofovirdizoproksila primijenjene u nahranjenih bolesnika, medijan C_{max} u serumu kretao se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim primjena tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksila, 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 tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil 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 od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoproksila 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 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 %) $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ u ispitanika s $\text{CrCl} > 80$ ml/min na 3064 (30 %) $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6009 (42 %) $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 15 985 (45 %) $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ 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 ($\text{CrCl} < 10$ 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 $AUC_{0-48 \text{ h}}$ od 42 857 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$.

Preporučuje se promijeniti interval doziranja tenofovirdizoproksila 245 mg u 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 tenofoviridizoproksila 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 s 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 tenofoviridifosfata 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 mladih 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, nepouzdana 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, tenofoviridizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
krospovidon, vrste B
magnezijev stearat

Film-ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
polisorbata 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice: 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA-Al-PVC / Al blister s jediničnim dozama.
Veličine pakiranja: 30x1, 60x1 i 90x1 filmom obložena tableta.

Bijela neprozirna bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE), koja sadrži spremnik sa silikagelom kao sredstvom za sušenje i pročišćenu vatu, te bijeli neprozirni polipropilenski sigurnosni zatvaračem za djecu s navojem.

Veličine pakiranja: 30, 60 (2x30) i 90 (3x30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-279927543

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.01.2017./ 06.07.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.05.2024.

