

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. 245 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 245 mg tenofovir-disoproxilu (ve formě fumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy. Jedna tableta obsahuje 203 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle modré, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 17 mm × 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### HIV-1 infekce

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky k léčbě dospělých infikovaných HIV-1.

Přínos přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. k léčbě infekce HIV 1 u dospělých je založen na výsledcích jedné studie s dosud neléčenými pacienty, včetně pacientů s velkou virovou náloží (> 100 000 kopií/ml) a studiích, kde byl tenofovir-disoproxil přidáván ke stabilní původní terapii (hlavně terapii trojkombinací) u pacientů již antiretrovirotiky léčených, u kterých došlo k časnému virologickému selhání (< 10 000 kopií/ml, s většinou pacientů, kteří měli < 5 000 kopií/ml).

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je také indikován k léčbě dospívajících infikovaných HIV-1 s rezistencí k NRTI nebo toxicitami, které zabraňují použití látek první volby ve věku 12 až < 18 let.

Rozhodnutí o použití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. k léčbě pacientů s HIV-1 infekcí již léčených antiretrovirotiky je nutné založit na testování virové rezistence a/nebo anamnéze léčby jednotlivých pacientů.

##### Hepatitida B

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých pacientů s:

- kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanou aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými hladinami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a s histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou (viz bod 5.1).
- prokázanou přítomností viru hepatitidy B rezistentního na lamivudin (viz body 4.8 a 5.1),

- jaterní dekompenzací (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospívajících ve věku 12 až < 18 let:

- s kompenzovaným onemocněním jater a prokázaným aktivním onemocněním imunitního systému, tj. s aktivní virovou replikací a trvale zvýšenými sérovými hladinami ALT a histologickým průkazem středně závažného až závažného zánětu a/nebo fibrózy. Co se týče rozhodnutí o zahájení léčby u pediatrických pacientů, viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV a/nebo s léčbou chronické hepatitidy B.

### Dávkování

#### *HIV-1 a chronická hepatitida B*

*Dospělí a dospívající ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg:*

Doporučená dávka přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. k léčbě infekce HIV nebo k léčbě chronické hepatitidy B je 245 mg (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem.

Rozhodnutí o léčbě musí u pediatrických pacientů (dospívajících) vycházet z pečlivého zvážení potřeb jednotlivých pacientů s odkazem na současná doporučení týkající se pediatrické léčby včetně hodnoty histologických údajů ve výchozím stavu. Přínos dlouhodobé virologické suprese při pokračující léčbě je nutno zvážit oproti riziku dlouhodobé léčby, včetně vzniku mutací viru hepatitidy B a nejistot týkajících se dlouhodobého dopadu kostní a renální toxicity (viz bod 4.4).

Před léčbou pediatrických pacientů s kompenzovaným onemocněním jater má být hladina ALT v séru trvale zvýšená v důsledku HBeAg pozitivní chronické hepatitidy B po dobu alespoň 6 měsíců; a u pacientů s HBeAg negativním onemocněním po dobu alespoň 12 měsíců.

#### Trvání léčby u dospělých a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou B

Optimální trvání léčby není známé. O přerušení léčby se může uvažovat v následujících případech:

- U HBeAg pozitivních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat po dobu nejméně 12 měsíců po potvrzení sérokonverze HBe (ztráta HBeAg a HBV DNA s detekcí protilátek proti HBe ve dvou po sobě odebraných vzorcích séra s odstupem alespoň 3-6 měsíců), nebo do sérokonverze HBs, nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Po přerušení léčby se mají sledovat sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistila jakákoliv pozdější virologický relaps.
- U HBeAg negativních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat alespoň do sérokonverze HBs, nebo do ztráty účinnosti. Ukončení léčby lze rovněž zvážit po dosažení stabilní virologické suprese (tj. po době alespoň 3 let) za předpokladu, že se po přerušení léčby pravidelně kontrolují sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistil jakýkoliv pozdější virologický relaps. V případě prodloužené léčby po dobu více než 2 let se doporučuje pravidelné přehodnocování, aby se potvrdilo, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta ještě vhodné.

U dospělých pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater nebo s cirhózou se ukončení léčby nedoporučuje.

#### *Pediatrická populace*

Pro léčbu infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B u pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let se používají nižší dávky tenofovir-disoproxilu (léčivá látka přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s.). Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je dostupný pouze jako potahované 245mg tablety, nejsou

vhodné pro použití u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let. Je třeba zkontrolovat dostupnost jiných vhodných lékových forem.

Bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxil u dětí infikovaných HIV-1 ani u dětí s chronickou hepatitidou B ve věku méně než 2 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Vynechaná dávka*

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s., má užít další tabletu. Jestliže pacient zvrací po více než 1 hodině po užití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s., nemusí užít další dávku.

#### *Zvláštní populace pacientů*

##### Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování u pacientů starších 65 let (viz bod 4.4).

##### Porucha funkce ledvin

Tenofovir je eliminován renální exkrecí a expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s renální dysfunkcí.

#### Dospělí

O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxil u dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) jsou k dispozici jen omezené údaje a údaje o dlouhodobé bezpečnosti nebyly dosud vyhodnoceny u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min). Tenofovir-disoproxil se proto má používat u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko.

U dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně hemodialyzovaných pacientů, se doporučuje podávání snížené dávky. Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. je dostupný pouze jako 245mg potahované tablety. Je třeba ověřit dostupnost jiných vhodných formulací.

##### *Lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min)*

Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky 245 mg tenofovir-disoproxil jednou denně u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin.

##### *Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min)*

V případě, že není možné podání nižší dávky, mohou se použít 245mg potahované tablety s použitím prodlouženého dávkovacího intervalu.

Na základě modelů farmakokinetických dat s jednorázovou dávkou u HIV negativních jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin vyžadujícího hemodialýzu, které však nebylo v klinických studiích potvrzeno, se může použít dávkování 245 mg tenofovir-disoproxil každých 48 hodin. Proto je nutné u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti:*

Odpovídající úprava dávkování tohoto přípravku nemůže být použita vzhledem k nedostatku tablet s alternativními silami, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je možné použít 245 mg tenofovir-disoproxil v následujících intervalech mezi dávkami:

*Těžká porucha funkce ledvin:* 245 mg tenofovir-disoproxil se může podávat každých 72 – 96 hodin (dávkování dvakrát týdně).

*Hemodialyzovaní pacienti:* 245 mg tenofovir-disoproxil se může podávat každých 7 dní po ukončení cyklu hemodialýzy\*.

Tyto úpravy intervalů mezi dávkami nebyly potvrzeny v klinických studiích. Simulace naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami při použití přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou nedostatečnou odpověď. Proto je nutné pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

\* Obecně předpokládá týdenní dávkování tři hemodialýzy týdně, každá v trvání přibližně čtyři hodiny nebo kumulativní hemodialýza po 12 hodinách.

Není možné doporučit dávkování pro nehemodialyzované pacienty s clearance kreatininu < 10 ml/min.

**Pediatrická populace**

Používání tenofovir-disoproxil u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.4).

**Poruchy funkce jater**

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. u pacientů s chronickou hepatitidou B současně infikovaných nebo neinfikovaných HIV, je třeba u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

**Způsob podání**

Tablety přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se mají užívat jednou denně, perorálně s jídlem.

U pacientů s problémy s polykáním potahovaných tablet lze za výjimečných okolností tablety přípravku Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. rozdrtit a rozpustit v nejméně 100 ml vody, pomerančového džusu nebo hroznové šťávy.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

**Všeobecně**

Před zahájením léčby tenofovir-disoproxilem je třeba všem pacientům infikovaným HBV nabídnout testování HIV protilátek (viz níže *Současná infekce HIV-1 a virem hepatitidy B*).

***Hepatitida B***

Pacienti musí být informováni o skutečnosti, že nebylo prokázáno, že by tenofovir-disoproxil zabraňoval riziku přenosu HBV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaminovanou krví. I nadále musí být dodržována příslušná opatření.

**Současné podávání s jinými léčivými přípravky**

- Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-afafenamid.
- Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem.
- Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Terapie trojkombinací nukleosidů/nukleotidů

Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o vzniku rezistence, obojí v časném stádiu u HIV pacientů, když byl tenofovir-disoproxil podáván současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně.

### Účinky na ledviny a kosti u dospělé populace

#### Účinky na ledviny

Tenofovir je eliminován především ledvinami. V klinické praxi bylo v souvislosti s používáním tenofovir-disoproxilu hlášeno selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconioho syndromu) (viz bod 4.8).

#### Sledování funkce ledvin

Před začátkem léčby tenofovir-disoproxilem se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech pacientů a rovněž se doporučuje sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a sérové hladiny fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a každé tři až šest měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

#### Postup při renálních abnormalitách

Je-li u dospělých pacientů užívajících tenofovir-disoproxil hladina sérových fosfátů < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U dospělých pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesly pod < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), má se také zvážit přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

#### Současné podávání a riziko renální toxicity

Tenofovir-disoproxil se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků (např. aminoglykosidů, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomycinu, cidofoviru nebo interleukinu-2). Je-li současné užívání tenofovir-disoproxilu a nefrotoxických látek nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxil byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je tenofovir-disoproxil podáván s NSAID, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce.

U pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencovanými („boosted“) inhibitory proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutné pečlivé sledování funkce ledvin (viz bod 4.5). U pacientů s renálními rizikovými faktory má být souběžné podávání tenofovir-disoproxilu s potencovaným inhibitorem proteázy pečlivě vyhodnoceno.

Tenofovir-disoproxil nebyl klinicky hodnocen u pacientů léčených přípravky, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, včetně transportních proteinů lidských organických aniontových transportérů (human organic anion transporter, hOAT1) 1 a 3 nebo MRP 4 (např. cidofovir, známý nefrotoxický léčivý přípravek). Tyto renální transportní proteiny mohou být odpovědné za tubulární sekreci a částečně za renální eliminaci tenofoviru a cidofoviru. V důsledku toho se může změnit farmakokinetika těchto léčivých přípravků, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, včetně transportních proteinů hOAT 1 a 3 nebo MRP 4, jsou-li podávány současně. Pokud to není zcela nezbytné, současné užívání těchto léčivých přípravků, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, se nedoporučuje, ale pokud je to nevyhnutelné, je třeba kontrolovat funkci ledvin každý týden (viz bod 4.5).

### Porucha funkce ledvin

Bezpečnost použití tenofovir-disoproxilenu z hlediska funkce ledvin byla u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) studována jenom ve velmi omezené míře.

### Dospělí pacienti s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně hemodialyzovaných pacientů

O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxilenu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen omezené údaje. Tenofovir-disoproxilenu se proto má používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje její možné riziko. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu, se použití tenofovir-disoproxilenu nedoporučuje. Pokud není k dispozici jiná dostupná léčba, musí se upravit interval mezi dávkami a je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

### Účinky na kosti

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) bylo u tenofovir-disoproxilenu pozorováno v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích trvajících až 144 týdnů u pacientů infikovaných HIV nebo HBV (viz body 4.8 a 5.1). Tyto poklesy BMD se obvykle zlepšily po přerušení léčby.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové), bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu, obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilenu na zdraví kostí a riziko vzniku zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou nebo s anamnézou zlomenin kostí zváženy jiné dostupné terapeutické režimy.

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

### Účinky na ledviny a kosti u pediatrické populace

V souvislosti s dlouhodobými účinky kostní a renální toxicity existují nejistoty. Kromě toho není možné plně zaručit reverzibilitu renální toxicity. Proto je doporučený multidisciplinární přístup pro adekvátní zvážení rovnováhy přínosu/rizika léčby v každém individuálním případě, rozhodnutí se pro vhodné sledování během léčby (včetně rozhodnutí ukončit léčbu) a zvážení potřeby suplementace.

### Účinky na ledviny

V klinické studii GS-US-104-0352 byly hlášeny nežádoucí účinky na ledviny odpovídající proximální renální tubulopatii u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let (viz body 4.8 a 5.1).

### Sledování funkce ledvin

Funkce ledvin (clearance kreatininu a hladina sérových fosfátů) mají být vyhodnoceny před léčbou a sledovány během léčby stejně jako u dospělých (viz výše).

### Postup při renálních abnormalitách

Jsou-li u pediatrických pacientů užívajících tenofovir-disoproxilenu potvrzeny sérové fosfáty < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Existuje-li podezření na renální abnormality nebo byly-li zjištěny renální abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby tenofovir-disoproxilem.

Přerušení léčby tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

*Současné podávání a riziko renální toxicity*  
Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz výše).

#### *Porucha funkce ledvin*

Používání tenofovir-disoproxil u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba tenofovir-disoproxiem se nemá zahajovat u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, a má být přerušena u pediatrických pacientů, u kterých se objeví porucha funkce ledvin během léčby tenofovir-disoproxiem.

#### *Účinky na kosti*

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s podáváním tenofovir-disoproxil na dlouhodobý stav kostí a riziko vzniku zlomenin v budoucnosti jsou nejisté (viz bod 5.1).

Pokud byly u pediatrických pacientů zjištěny kostní abnormality nebo existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.

#### Onemocnění jater

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů po transplantaci jater jsou velmi omezené.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxil u pacientů infikovaných HBV s jaterní dekompenzací a skóre podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace > 9 jsou omezené. U těchto pacientů může být riziko vzniku závažných nežádoucích účinků na játra a ledviny vyšší. Proto je u této populace pacientů nutné pozorně sledovat jaterní, žlučové a ledvinové parametry.

#### *Exacerbace hepatitidy*

*Exacerbace během léčby:* Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a vyznačují se přechodným zvýšením sérové hladiny ALT. Po zahájení antivirové terapie může u některých pacientů vzrůst sérová hladina ALT (viz bod 4.8). U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater zpravidla nejsou tyto nárůsty sérové hladiny ALT spojeny se zvýšením koncentrací sérového bilirubinu nebo dekompenzací jater. Pacienti s cirhózou mohou být ohroženi vyšším rizikem dekompenzace jater po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být během léčby pečlivě sledováni.

*Exacerbace po přerušení léčby:* Akutní exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, kteří přerušili léčbu hepatitidy B. Exacerbace po léčbě jsou obvykle spojovány s rostoucí HBV DNA a zdá se, že většina z nich spontánně zmizí. Nicméně byly hlášeny závažné exacerbace, včetně fatálních případů. Jaterní funkce je třeba opakovaně klinicky i laboratorně sledovat po dobu nejméně 6 měsíců od přerušení léčby hepatitidy B. V případě potřeby je možné obnovit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po ukončení léčby může vést k dekompenzaci jater.

Exacerbace jaterních onemocnění jsou mimořádně závažná a někdy i fatální u pacientů s jaterní dekompenzací.

*Současná infekce virem hepatitidy C nebo D:* O účinnosti tenofoviru u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy C nebo D nejsou k dispozici žádné údaje.

*Současná infekce HIV-1 a virem hepatitidy B:* Kvůli riziku vzniku rezistence viru HIV se má u pacientů současně infikovaných HIV/HBV používat tenofovir-disoproxil pouze jako součást vhodného kombinovaného antiretrovirového režimu. U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy, CART*) projevuje zvýšená četnost abnormální funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušeni nebo vysazení léčby. Nicméně je třeba poznamenat, že zvýšení hladiny ALT může být součástí clearance HBV během terapie tenofovirem, viz výše *Exacerbace hepatitidy*.

### Použití s některými antivirotiky k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxil a ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru má za následek zvýšení plasmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se používá současně režim léčby infekce HIV obsahující tenofovir-disoproxil a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil v použití s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s tenofovir-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy (např. atazanavirem nebo darunavirem), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruch ledvin. Pacienti užívající ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir současně s tenofovir-disoproxilem a v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxilem.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Starší pacienti

Tenofovir-disoproxil nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxil.

### Pomocné látky

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě výsledků pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace tenofoviru jsou velmi málo pravděpodobné interakce tenofoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

### Současné používání se nedoporučuje

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid.

Přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem.

### *Didanosin*

Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 1).

### *Léčivé přípravky eliminované ledvinami*

Tenofovir je primárně eliminován ledvinami. Současné podávání tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci prostřednictvím transportních proteinů hOAT 1, hOAT 3 nebo MRP 4 (např. cidofovir), může proto zvyšovat sérové koncentrace tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Tenofovir-disoproxil se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2, nejsou však omezeny jen na tyto léčivé přípravky (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že takrolimus může ovlivňovat funkci ledvin, doporučuje se pečlivé sledování při jeho současném podávání s tenofovir-disoproxilem.

### Další interakce

Interakce mezi tenofovir-disoproxilem a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně „b.i.d.“ a jednou denně „q.d.“).

**Tabulka 1: Interakce mezi tenofovir-disoproxilem a dalšími léčivými přípravky**

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxilu
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirotika</b>		
<b>Inhibitory proteázy</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry lopinaviru/ritonaviru. AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry darunaviru/ritonaviru. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<b>NRTI</b>		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40 – 60% zvýšení systémové expozice didanosinu.	<p>Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> <p>Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální.</p> <p>Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxiem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.</p>
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem (viz bod 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Při současném podávání tenofovir-disoproxil s entekavirem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<b>Antivirotika k léčbě hepatitidy C</b>		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s podáváním tenofovir-disoproxil, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p><b>Ledipasvir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Sofosbuvir:</b>  AUC: ↓ 27%  C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Darunavir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Ritonavir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p><b>Emtricitabin:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b>  AUC: ↑ 50%  C<sub>max</sub>: ↑ 64%  C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, může tato kombinace být podávána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin, (viz bod 4.4).</p>

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir- disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39% C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 52%	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.  Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir- disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil u při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/v oxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivopodle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.

<sup>1</sup> Údaje získané ze současného podávání s ledipasvirem/sofosbuvirem. Střídavé podávání (po 12 hodinách) poskytlo podobné výsledky.

<sup>2</sup> Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

<sup>3</sup> Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozic voxilapreviru předpokládaných u pacientů infikovaných HCV.

#### Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Při současném podávání tenofovir-disoproxil s emtricitabinem, lamivudinem, indinavirem, efavirenzem, nelfinavirem, sachinavirem (potencovaného ritonavirem, „boosted“), methadonem, ribavirinem, rifampicinem, takrolimem nebo hormonální antikoncepcí norgestimátem/ethinylestradiolem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Tenofovir-disoproxil se musí užívat spolu s jídlem, protože jídlo zvyšuje biologickou dostupnost tenofoviru (viz bod 5.2).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s tenofovir-disoproxilem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání tenofovir-disoproxil v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

V literatuře bylo popsáno, že expozice tenofovir-disoproxil ve třetím trimestru těhotenství snižuje riziko přenosu HBV z matky na dítě v případě, že se tenofovir-disoproxil podává matkám, v kombinaci s imunoglobulinem proti hepatitidě B a vakcínou proti hepatitidě B u dětí.

Ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních byl celkem 327 těhotným ženám s chronickou infekcí HBV podáván tenofovir-disoproxil (245 mg) jednou denně ve 28. až 32. týdnu těhotenství a 1. až 2. měsíc po porodu; ženy a jejich děti byly sledovány po dobu až 12 měsíců po porodu. Ze získaných údajů nevyplývaly žádné signály týkající se bezpečnosti.

## Kojení

Obecně platí, že pokud je novorozenec při narození adekvátně ošetřen pro prevenci hepatitidy B, může matka s hepatitidou B kojit své dítě.

Tenofovir se vylučuje do lidského mateřského mléka ve velmi nízkých hladinách a expozice kojenců mateřským mlékem je považována za zanedbatelnou. Ačkoli jsou dlouhodobé údaje omezené, nebyly u kojených dětí hlášeny žádné nežádoucí účinky a matky infikované HBV užívající tenofovir-disoproxil mohou kojit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

## Fertilita

Klinické údaje ohledně účinku tenofovir-disoproxilu na fertilitu jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky tenofovir-disoproxilu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti musí být informováni o tom, že při léčbě tenofovir-disoproxilem byly zaznamenány stavy závratí.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

##### *HIV-1 a hepatitida B*

U pacientů užívajících tenofovir-disoproxil byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím ke zlomeninám).

U pacientů užívajících přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

##### *HIV-1*

U přibližně jedné třetiny pacientů lze očekávat po léčení tenofovir-disoproxilem v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami nežádoucí účinky. Tyto účinky jsou obvykle mírné nebo středně těžké gastrointestinální potíže. Přibližně 1 % dospělých pacientů léčených tenofovir-disoproxilem přerušilo léčbu z důvodu gastrointestinálních potíží.

##### *Hepatitida B*

U přibližně jedné čtvrtiny pacientů lze očekávat po léčení tenofovir-disoproxilem nežádoucí účinky, z nichž většina bývá mírná. V klinických studiích prováděných u pacientů infikovaných HBV byla nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem tenofovir-disoproxilu nauzea (5,4 %).

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena jak u léčených pacientů, tak i u pacientů, kteří přerušili léčbu hepatitidy B (viz bod 4.4).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků tenofovir-disoproxilu je založeno na údajích o bezpečnosti z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2.

##### *Klinické studie zaměřené na HIV-1*

Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na virus HIV-1 je založeno na zkušenostech ze dvou studií s 653 již léčenými pacienty, kteří užívali tenofovir-disoproxil (n = 443) nebo placebo (n = 210) v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami po 24 týdnů, a také na zkušenostech z dvojitě zaslepené komparativní kontrolované studie, ve které 600 dosud neléčených

pacientů dostávalo 245 mg tenofovir-disoproxil (n = 299) nebo stavudin (n = 301) v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem po 144 týdnů.

#### *Klinické studie zaměřené na hepatitidu B*

Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na HBV je primárně založeno na zkušenostech ze dvou dvojitě zaslepených komparativních kontrolovaných studií, ve kterých bylo po dobu 48 týdnů léčeno 641 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B a kompenzovaným onemocněním jater, kteří byli léčeni tenofovir-disoproxilem v dávce 245 mg denně (n = 426) nebo adefovir-dipivoxilem v dávce 10 mg denně (n = 215). Nežádoucí účinky pozorované při pokračování léčby po dobu 384 týdnů byly v souladu s bezpečnostním profilem tenofovir-disoproxil. Po úvodním poklesu přibližně o -4,9 ml/min (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) nebo -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (podle rovnice stanovené na základě vlivu diety u onemocnění ledvin [modification of diet in renal disease, MDRD]) po prvních 4 týdnech léčby byl meziroční pokles funkce ledvin oproti výchozí hodnotě, hlášený u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem -1,41 ml/min za rok (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok (podle rovnice MDRD).

#### *Pacienti s jaterní dekompenzací*

Bezpečnostní profil tenofovir-disoproxil u pacientů s jaterní dekompenzací byl hodnocen v dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii (GS-US-174-0108), ve které užívali dospělí pacienti tenofovir-disoproxil (n = 45) nebo emtricitabin s tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo entekavirem (n = 22) po dobu 48 týdnů.

Ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem přerušilo 7 % pacientů léčbu z důvodu nežádoucího účinku; u 9 % pacientů se v období do 48. týdne vyskytlo potvrzené zvýšení hladiny sérového kreatininu  $\geq 0,5$  mg/dl nebo potvrzená hladina sérového fosfátu  $< 2$  mg/dl; mezi kombinovanými skupinami zahrnujícími tenofovir a skupinou s entekavirem nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly. Po 168 týdnech se vyskytlo u 16 % (7/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem, 4 % (2/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 14 % (3/22) ze skupiny s entekavirem selhání snášenlivosti. 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem, 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 9 % (2/22) pacientů ze skupiny s entekavirem mělo potvrzené zvýšení hladiny sérového kreatininu  $\geq 0,5$  mg/dl nebo potvrzenou hladinu sérového fosfátu  $< 2$  mg/dl.

V 168. týdnu byla v této populaci pacientů s jaterní dekompenzací míra úmrtí 13 % (6/45) ve skupině s tenofovir-disoproxilem, 11 % (5/45) ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 14 % (3/22) ve skupině s entekavirem. Míra výskytu hepatocelulárního karcinomu byla 18 % (8/45) ve skupině s tenofovir-disoproxilem, 7 % (3/45) ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 9 % (2/22) ve skupině s entekavirem.

Jedinci s vysokou výchozí hodnotou skóre CPT měli vyšší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s chronickou hepatitidou B rezistentní k lamivudinu*

V randomizované, dvojitě zaslepené studii (GS-US-174-0121), ve které užívalo 280 pacientů rezistentních k lamivudinu léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 141) nebo emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem (n = 139) po dobu 240 týdnů, nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky tenofovir-disoproxil.

Nežádoucí účinky, u kterých vzniklo podezření (i pouhá možnost), že souvisí s danou léčbou, jsou uvedeny dále v rozdělení podle orgánových systémů a frekvence. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) nebo vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ).

**Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s tenofovir-disoproxilem na základě zkušeností z klinických studií a po uvedení na trh**

Frekvence	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	hypofosfatemie <sup>1</sup>
Méně časté	hypokalemie <sup>1</sup>
Vzácné	laktátová acidóza
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	závratě
Časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea
Časté	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté	zvýšení hladin aminotransferáz
Vzácné	jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Velmi časté	vyrážka
Vzácné	angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	snížení kostní hustoty <sup>3</sup>
Méně časté	rhabdomyolýza <sup>1</sup> , svalová slabost <sup>1</sup>
Vzácné	osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) <sup>1,2</sup> , myopatie <sup>1</sup>
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	zvýšená hladina kreatininu, proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu)
Vzácné	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) <sup>2</sup> , nefrogení diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	astenie
Časté	únava

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxil.

<sup>2</sup> Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích nebo programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxil pozorován nebyl. Kategorie frekvence byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxil (n = 7 319).

<sup>3</sup> Frekvence tohoto nežádoucího účinku byla odhadnuta na základě údajů o bezpečnosti získaných z různých klinických studií s tenofovir-disoproxilem u pacientů infikovaných HBV. Viz také body 4.4 a 5.1.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *HIV-1 a hepatitida B:*

##### Poruchy funkce ledvin

Protože přípravek Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8 *Souhrn bezpečnostního profilu*). Proximální renální tubulopatie obvykle ustoupila nebo se zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušeni léčby tenofovir-disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory,

pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

#### Laktátová acidóza

U tenofovir-disoproxililu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirotiky byly hlášeny případy laktátové acidózy. U pacientů s predispozičními faktory, jako jsou například pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater nebo pacienti užívající konkomitantní medikaci, u níž je známo, že způsobuje laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-disoproxilem, a to včetně fatálních následků.

#### *HIV-1*

#### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Hepatitida B*

#### Exacerbace hepatitidy během léčby

Ve studiích s pacienty dosud neléčenými nukleosidy se vyskytlo během léčby zvýšení hladiny ALT o > 10násobek ULN (horní hranice normy, *Upper Limit of Normal*) a o > 2násobek výchozí hodnoty u 2,6 % pacientů léčených tenofovir-disoproxilem. Medián doby do začátku zvyšování hladiny ALT byl 8 týdnů, což se ale normalizovalo během léčby. Ve většině případů bylo toto zvýšení spojeno se snížením virové nálože o  $\geq 2 \log_{10}$  kopií/ml, které předcházelo nebo které provázelo zvýšení hladiny ALT. Během léčby se doporučuje pravidelné sledování funkce jater (viz bod 4.4).

#### Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

U pacientů infikovaných HBV se objevily klinické a laboratorní důkazy exacerbace hepatitidy po přerušení terapie infekce HBC (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

#### *HIV-1*

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na dvou randomizovaných studiích (studie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) se 184 pediatrickými pacienty infikovanými HIV-1 (ve věku 2 až < 18 let), kteří po dobu 48 týdnů dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 93) nebo placebo/srovnávací účinný přípravek (n = 91) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem byly shodné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U dospívajících infikovaných HIV-1 bylo Z-skóre BMD pozorované u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem nižší než u pacientů dostávajících placebo. U dětí infikovaných HIV-1 bylo Z-skóre BMD pozorované u pacientů, kteří byli převedeni na tenofovir-disoproxil nižší než u pacientů, kteří byli léčení v režimu obsahujícím stavudin nebo zidovudin (viz body 4.4 a 5.1).

Osm z 89 pediatrických pacientů (9,0 %) léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů) ukončilo užívání hodnoceného přípravku kvůli nežádoucím účinkům na ledviny. Laboratorní výsledky pěti pacientů (5,6 %) klinicky odpovídaly proximální renální tubulopatii, 4 z těchto pacientů léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tři z těchto pacientů měli klinicky významný pokles odhadované GFR, která se zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem.

#### *Chronická hepatitida B*

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na randomizované studii (studie GS-US-174-0115) u 106 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s chronickou hepatitidou B, kteří po dobu 72 týdnů užívali tenofovir-disoproxilem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54) a na randomizované studii (studie GS-US-174-0144) u 89 pacientů s chronickou hepatitidou B (ve věku 2 roky až <12 let), kteří po dobu 48 týdnů užívali tenofovir-disoproxil (n=60) nebo placebo (n=29). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxil, byly shodné s účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U pediatrických pacientů ve věku 2 až < 18 let infikovaných HBV bylo pozorováno snížení BMD. BMD Z-skóre pozorované u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem bylo nižší než u pacientů dostávajících placebo (viz body 4.4 a 5.1).

#### Další zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

Tenofovir-disoproxil nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin léčených přípravkem Tenofovir disoproxil Zentiva k.s. se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Používání tenofovir-disoproxilu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz body 4.8 a 5.3) a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

#### Léčba

Tenofovir může být odstraněn hemodialýzou; medián clearance tenofoviru hemodialýzou je 134 ml/min. Není známo, zda může být tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy,  
ATC kód: J05AF07

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tenofovir-disoproxil-fumarát je fumarátová sůl proléčiva tenofovir-disoproxilu. Tenofovir-disoproxil je absorbován a konvertován na léčivou látku tenofovir, která je nukleosidovým monofosfátovým (nukleotidovým) analogem. Tenofovir je následně konvertován na aktivní metabolit, tenofovir-difosfát, obligátní terminátor řetězce, působením konstitutivně exprimovaných buněčných enzymů. Tenofovir-difosfát má nitrobuněčný poločas 10 hodin v aktivovaných a 50 hodin v klidových periferních krevních mononukleárech (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenofovir-difosfát inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1 a polymerázu HBV přímou vazebnou kompeticí s přirozeným deoxyribonukleotidovým substrátem a po začlenění do DNA ukončením DNA řetězce. Tenofovir-difosfát je slabý inhibitor buněčné polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ . Při pokusech *in vitro* neprokázal tenofovir při koncentracích do 300  $\mu\text{mol/l}$  účinek na syntézu mitochondriální DNA nebo na produkci kyseliny mléčné.

#### Údaje vztahující se k HIV

*HIV antivirová aktivita in vitro*: Koncentrace tenofoviru potřebná pro 50% inhibici ( $EC_{50}$ ) divokého typu laboratorního kmene HIV-1<sub>IIIIB</sub> je 1 - 6  $\mu\text{mol/l}$  v liniích lymfoidních buněk a 1,1  $\mu\text{mol/l}$  proti izolátům primárního subtypu B HIV-1 v PBMCs. Tenofovir je také aktivní proti HIV-1 subtypům A, C, D, E, F, G a O a proti HIV<sub>BaL</sub> v primárních monocitech/makrofázích. Tenofovir vykazuje aktivitu *in vitro* proti HIV-2, s  $EC_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  v buňkách MT-4.

*Rezistence: In vitro* a u některých pacientů byly selektovány kmeny HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir a s mutací K65R v reverzní transkriptáze (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Tenofovir-disoproxil nemají užívat pacienti již léčení antiretrovirotiky s kmeny obsahujícími mutaci K65R (viz bod 4.4). Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na tenofovir.

Klinické studie u pacientů již léčených hodnotily anti-HIV aktivitu tenofovir-disoproxilu 245 mg proti kmenům HIV-1 s rezistencí k nukleosidovým inhibitorům. Výsledky ukazují, že pacienti, jejichž HIV vykazoval 3 a více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine-analogue associated mutations, TAMs*), které zahrnovaly buď mutaci reverzní transkriptázy M41L nebo L210W, vykazovali sníženou citlivost na terapii tenofovir-disoproxilem 245 mg.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky tenofovir-disoproxilu na již léčené a dosud neléčené pacienty infikované HIV-1 byly prokázány ve studiích trvajících 48 resp. 144 týdnů.

Ve studii GS-99-907 bylo 550 již léčených dospělých pacientů léčeno placebem nebo tenofovir-disoproxilem v dávce 245 mg po 24 týdnů. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 427 buněk/ $\text{mm}^3$ , průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 3,4  $\log_{10}$  kopií/ml (78 % pacientů mělo virovou nálož < 5 000 kopií/ml) a průměrné trvání předchozí HIV léčby bylo 5,4 roku. Výchozí genotypová analýza izolátů HIV od 253 pacientů odhalila, že 94 % pacientů má HIV-1 rezistentní mutace spojené s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, 58 % má mutace spojené s inhibitory proteázy a 48 % má mutace spojené s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy.

Ve 24. týdnu byla průměrná časově normovaná změna z výchozí úrovně  $\log_{10}$  plasmatické HIV-1 RNA ( $DAVG_{24}$ ) -0,03  $\log_{10}$  kopií/ml pro příjemce placebo a -0,61  $\log_{10}$  kopií/ml pro příjemce 245 mg tenofovir-disoproxilu ( $p < 0,0001$ ). Statisticky významný rozdíl ve prospěch tenofovir-disoproxilu 245 mg byl vidět u průměrné časově normované změny ve 24. týdnu z výchozího ( $DAVG_{24}$ ) počtu CD4 (+13 buněk/ $\text{mm}^3$  u tenofovir-disoproxilu 245 mg oproti -11 buněk/ $\text{mm}^3$  u placebo, p-

hodnota = 0,0008). Antivirová odpověď na tenofovir-disoproxil byla stálá během 48 týdnů (DAVG<sub>48</sub> byl -0,57 log<sub>10</sub> kopií/ml, poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 nebo 50 kopií/ml byl 41 %, resp. 18 %). Během prvních 48 týdnů vyvinulo mutaci K65R 8 pacientů (2 %), léčených tenofovir-disoproxiem v dávce 245 mg.

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná fáze studie GS-99-903, trvající 144 týdnů, vyhodnocovala účinnost a bezpečnost 245 mg tenofovir-disoproxilu oproti stavudině, kombinovaného s lamivudinem a efavirenzem, u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirovou terapií. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 279 buněk/mm<sup>3</sup>, průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 4,91 log<sub>10</sub> kopií/ml, 19 % pacientů mělo symptomatickou HIV-1 infekci a 18 % mělo AIDS. Pacienti byli rozdělení podle výchozí HIV-1 RNA a počtu CD4. 43 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopií/ml a 39 % mělo počet buněk CD4 < 200 buněk/ml.

U *intent to treat* analýzy (chybějící údaje a změna antiretrovirové terapie (ART) jsou považovány za selhání) byl poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml ve 48. týdnu léčby 80 %, resp. 76 % ve skupině tenofovir-disoproxilu v dávce 245 mg ve srovnání s 84 %, resp. 80 % ve skupině stavudině. V 144. týdnu byl poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml 71 %, resp. 68 % ve skupině tenofovir-disoproxilu v dávce 245 mg ve srovnání s 64 %, resp. 63 % ve skupině stavudině.

Průměrná změna od výchozího stavu u HIV-1 RNA a počtu CD4 ve 48. týdnu léčby byla podobná u obou léčených skupin (-3,09 a -3,09 log<sub>10</sub> kopií/ml; +169 a 167 buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině tenofovir-disoproxilu v dávce 245 mg, resp. skupině stavudině). Ve 144. týdnu léčby zůstala průměrná změna od výchozího stavu podobná u obou léčených skupin (-3,07 a -3,03 log<sub>10</sub> kopií/ml; +263 a +283 buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině tenofovir-disoproxilu v dávce 245 mg, resp. skupině stavudině). Byla pozorována konzistentní odpověď na léčbu tenofovir-disoproxiem v dávce 245 mg bez ohledu na výchozí HIV-1 RNA a počet CD4.

Mutace K65R se objevila u trochu vyššího procenta pacientů ve skupině tenofovir-disoproxilu než v aktivní kontrolní skupině (2,7 % oproti 0,7 %). Ve všech případech rezistence k efavirenzu nebo lamivudině buď předcházela, nebo nastala současně s rozvojem K65R. Ve skupině tenofovir-disoproxilu v dávce 245 mg mělo osm pacientů HIV, který vykazoval K65R, u 7 z nich se objevil v průběhu prvních 48 týdnů léčby a poslední v 96. týdnu. Až do 144. týdne nebyl pozorován žádný další rozvoj K65R. Ve skupině tenofovir-disoproxilu se u jednoho pacienta vyvinula substituce K70E. Podle genotypové ani fenotypové analýzy nebyl žádný projev jiných cest k rezistenci k tenofoviru.

#### *Údaje vztahující se k HBV*

*HBV antivirová aktivita in vitro:* Antivirová aktivita tenofoviru proti HBV byla hodnocena *in vitro* na buněčné línii HepG2 2.2.15. Hodnoty EC<sub>50</sub> pro tenofovir se pohybovaly v rozsahu 0,14 až 1,5 μmol/l s hodnotami CC<sub>50</sub> (50% cytotoxické koncentrace) > 100 μmol/l.

*Rezistence:* Nebyly identifikovány žádné mutace HBV spojené s rezistencí k tenofovir-disoproxilu (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Při pokusech na buněčných liniích kmeny HBV obsahující mutace rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistencí k lamivudině a telbivudině, vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,7 až 3,4násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V a rtM250V spojené s rezistencí na entekavir vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,6 až 6,9násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtA181V a rtN236T spojené s rezistencí k adefoviru vykazovaly citlivost k tenofoviru v rozsahu 2,9 až 10násobku citlivosti divokého typu viru. Viry obsahující mutaci rtA181T zůstaly citlivé k tenofoviru s hodnotami EC<sub>50</sub> rovnými 1,5násobku citlivosti divokého typu viru.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Důkaz přínosu tenofovir-disoproxilu u kompenzovaného a dekompenzovaného onemocnění je založen na virologických, biochemických a sérologických odpovědích u dospělých pacientů s HBeAg pozitivní a HBeAg negativní chronickou hepatitidou B. Léčení pacienti zahrnovali dosud neléčené pacienty, pacienty již léčené lamivudinem, pacienty již léčené adefovir-dipivoxilem a pacienty s výchozí mutací

spojenou s rezistencí k lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxilu. Přínos byl také prokázán na základě histologických odpovědí u pacientů s kompenzovaným onemocněním.

*Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater ve 48. týdnu (studie GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103)*

Výsledky ze 48 týdnů ze dvou randomizovaných dvojitě zaslepených studií 3. fáze, srovnávacích tenofovir-disoproxil s adefovir-dipivoxilem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater jsou uvedeny v tabulce 3 níže. Studie G-US-174-0103 byla provedena u 266 (randomizovaných a léčených) HBeAg pozitivních pacientů, zatímco studie GS-US-174-0102 byla provedena u 375 (randomizovaných a léčených) HBeAg negativních a HBeAb pozitivních pacientů.

V obou těchto studiích byl tenofovir-disoproxil významně účinnější než adefovir-dipivoxil v případě primárního cílového parametru účinnosti kompletní odpovědi (definované jako hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně o 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy). Léčba tenofovir-disoproxilem 245 mg byla také spojena s významně většími podíly pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml při porovnání s léčbou adefovir-dipivoxilem v dávce 10 mg. Obě léčby přinesly ve 48. týdnu podobné výsledky týkající se histologické odpovědi (definované jako zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre o nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy) (viz tabulka 3 níže).

Ve 48. týdnu studie GS-US-174-0103 byl ve skupině s tenofovir-disoproxilem významně větší podíl pacientů s normalizovanou ALT a pacientů, kteří dosáhli ztráty HBsAg než ve skupině s adefovir-dipivoxilem (viz tabulka 3 níže).

**Tabulka 3: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve 48. týdnu**

Parametr	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)	
	Tenofovir- disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir- disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 90
<b>Kompletní odpověď (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologie</b> Histologická odpověď (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Medián snížení HBV DNA oproti výchozí hodnotě<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopií/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Normalizované ALT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Sérologie (%)</b> Ztráta/sérokonverze HbeAg	neuplatňuje se	neuplatňuje se	22/21	18/18
Ztráta/sérokonverze HbsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

<sup>a</sup> Kompletní odpověď definována jako hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>b</sup> Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>c</sup> Medián změny HBV DNA oproti výchozí hodnotě odráží jenom rozdíl mezi výchozí hodnotou HBV DNA a mezi detekce (*limit of detection*, LOD) testu.

<sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

Tenofovir-disoproxil byl spojován s významně většími podíly pacientů s nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [ $< 29$  IU/ml]; limit kvantifikace testu HBV Roche Cobas Taqman) ve srovnání s adefovir-dipivoxilem (studie GS-US-174-0102; 91 % pro tenofovir-disoproxil, 56 % pro adefovir-dipivoxil a studie GS-US-174-01103; 69 % pro tenofovir-disoproxil, 9 % pro adefovir-dipivoxil).

Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla srovnatelná u pacientů již léčených nukleosidy (n = 51) a pacientů dosud neléčených nukleosidy (n = 375) a u pacientů s normální hladinou ALT (n = 21) a abnormální hladinou ALT (n = 405) ve výchozím stavu při kombinaci studií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103. Čtyřicet devět z 51 pacientů již léčených nukleosidy bylo dříve léčeno lamivudinem. 73 % pacientů již léčených nukleosidy a 69 % pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo kompletní odpovědi na léčbu; 90 % pacientů již léčených nukleosidy a 88 % pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo suprese HBV DNA < 400 kopií/ml. Všichni pacienti s normální hladinou ALT ve výchozím stavu a 88 % pacientů s abnormální hladinou ALT ve výchozím stavu dosáhli suprese HBV DNA < 400 kopií/ml.

#### Zkušenosti s léčbou trvající déle než 48 týdnů ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103

Ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 po dvojité zaslepené léčbě trvající 48 týdnů (buď tenofovir-disoproxilem 245 mg nebo adefovir-dipivoxilem 10 mg) přešli pacienti bez přerušení léčby na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem. Ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 pokračovalo do 384. týdne 77 %, resp. 61 % pacientů. V 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu virová suprese, biochemické a sérologické odpovědi při udržovací léčbě tenofovir-disoproxilem (viz tabulky 4 a 5 níže) přetrvávaly.

**Tabulka 4: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg negativních pacientů v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu otevřené fáze studie**

Parametr <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)											
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 125					
Týden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%) &lt; 400 kopií/ml (<math>&lt; 69</math> IU/ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%) Normalizované ALT<sup>d</sup></b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Sérologie (%)Ztráta/ sérokverze HBeAg</b>	neuplatňuje	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>	neuplatňuje <sub>se</sub>
<b>Ztráta/ sérokverze HBsAg</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1n	0/0	0/0	0/0	0/0k	1/1n	1/1n

<sup>a</sup> Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – *Long Term Evaluation*) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili 384. týden léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

<sup>b</sup> 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.

- <sup>c</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.
- <sup>e</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.
- <sup>f</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>g</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.
- <sup>h</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>i</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.
- <sup>j</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>k</sup> Jeden pacient v této skupině se stal HBsAg negativní poprvé při návštěvě ve 240. týdnu a pokračoval ve studii v čase jejího uzavření. Nicméně ztráta HBsAg byla u něho potvrzena při následující návštěvě.
- <sup>l</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.
- <sup>m</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>n</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-tenofovir-disoproxil).
- <sup>o</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.
- <sup>p</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

**Tabulka 5: Parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg pozitivních pacientů v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týdnu otevřené fáze studie**

Parametr <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)											
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 90					
Týden	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Normalizováno ALTd	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Sérologie (%)</b>  Ztráta / sérokverze HBeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Ztráta / sérokverze HBsAg	5/4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – Long Term Evaluation) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili 384 týdnů léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

- <sup>b</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.
- <sup>c</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>d</sup> Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.
- <sup>e</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.
- <sup>f</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>g</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy včetně údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.
- <sup>i</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>j</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.
- <sup>k</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>l</sup> Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-tenofovir-disoproxil).
- <sup>m</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.
- <sup>n</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.
- <sup>o</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.
- <sup>p</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

Pro 331 z 489 pacientů, kteří pokračovali ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103, byly k dispozici párované údaje z biopsie jater ve výchozím stavu a ve 240. týdnu (viz tabulka 6 níže). Devadesát pět procent (225/237) pacientů bez cirhózy ve výchozím stavu a 99 % (93/94) pacientů s cirhózou ve výchozím stavu nezaznamenalo změnu nebo se u nich prokázalo zlepšení fibrózy (Ishakovo skóre fibrózy). Z 94 pacientů s cirhózou ve výchozím stavu (Ishakovo skóre fibrózy: 5–6) nezaznamenalo 26% (24) žádnou změnu Ishakova skóre fibrózy a 72% (68) zaznamenalo regresi cirhózy do 240. týdne se snížením Ishakova skóre fibrózy nejméně o 2 body.

**Tabulka 6: Histologická odpověď (%) u kompenzovaných HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve 240. týdnu v porovnání s výchozím stavem**

	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)	
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176 <sup>e</sup>	Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histologická odpověď <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populace použitá pro analýzu histologie zahrnovala pouze pacienty, u kterých byly k dispozici údaje z biopsie jater (chybějící údaje = pacienti vyloučení z analýzy) do 240. týdne. Odpověď po přidání emtricitabinu byla vyloučena (celkem 17 jedinců v obou studiích).

<sup>b</sup> Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

<sup>c</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby.

<sup>d</sup> 48 týdnů dvojitě zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

#### *Zkušenosti u pacientů současně infikovaných HIV, kteří dříve užívali lamivudin*

V randomizované, 48týdenní, dvojitě zaslepené, kontrolované studii tenofovir-disoproxilu 245 mg u dospělých pacientů současně infikovaných HIV-1 a s chronickou hepatitidou B, kteří již byli léčeni lamivudinem (studie ACTG 5127), byly průměrné hladiny sérové HBV DNA ve výchozím stavu u pacientů randomizovaných do skupiny s tenofovirem 9,45 log<sub>10</sub> kopií/ml (n = 27). Léčba tenofovir-disoproxilem 245 mg byla spojena s průměrnou změnou sérové HBV DNA -5,74 log<sub>10</sub> kopií/ml (n = 18) oproti výchozímu stavu u pacientů, pro něž byly dostupné 48týdenní údaje. Navíc mělo 61 % pacientů normální ALT ve 48. týdnu.

#### *Zkušenosti u pacientů s trvalou virovou replikací (studie GS-US-174-0106)*

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg nebo tenofovir-disoproxilu 245 mg s 200 mg emtricitabinu byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii (studie GS-US-174-0106) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních dospělých pacientů s perzistující viremii (HBV DNA  $\geq$  1 000 kopií/ml), když užívali adefovir-dipivoxil 10 mg po déle než 24 týdnů. Ve výchozím stavu bylo 57 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny tenofovir-disoproxilu oproti 60 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny emtricitabinu s tenofovirem dříve léčeno lamivudinem. Celkově vedla léčba tenofovir-disoproxilem ve 24. týdnu u 66 % (35/53) pacientů k poklesu HBV DNA na < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml) oproti 69 % (36/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofovirem (p = 0,672). Navíc mělo 55 % (29/53) pacientů léčených tenofovirem nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [ $<$  29 IU/ml]; limit kvantifikace testu HBV Roche Cobas Taqman) oproti 60 % (31/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofovirem (p = 0,504). Porovnání mezi léčebnými skupinami s léčbou trvající déle než 24 týdnů je obtížné interpretovat, protože zkoušející měli možnost zintenzívnit léčbu na otevřenou léčbu emtricitabinem a tenofovirem. Dlouhodobé studie hodnotící přínos/riziko dvojitě terapie emtricitabinem a tenofovirem u pacientů infikovaných jenom HBV právě probíhají.

#### *Zkušenosti u pacientů s jaterní dekompenzací po 48 týdnech (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxilu (n = 45), emtricitabinu s tenofovirem (n = 45) a entekaviru (n = 22) u pacientů s jaterní dekompenzací. Ve skupině pacientů léčených tenofovirem měli pacienti ve výchozím stavu průměrnou hodnotu skóre CPT 7,2; průměrný počet HBV DNA 5,8 log<sub>10</sub> kopií/ml a průměrné sérové hladiny ALT 61 U/l. Čtyřicet dva procent (19/45) pacientů bylo již dříve léčeno lamivudinem po dobu nejméně 6 měsíců, 20 % (9/45) pacientů bylo již dříve léčeno adefovir-dipivoxil a 9 ze 45 pacientů (20%) mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí na lamivudin a/nebo adefovir-dipivoxil. Společné primární cílové parametry bezpečnosti bylo přerušeno léčby z důvodu nežádoucího účinku a potvrzené zvýšení sérové hladiny kreatininu  $\geq$  0,5 mg/dl nebo potvrzená sérová hladina fosfátu < 2 mg/dl.

U pacientů se skóre CPT  $\leq$  9 dosáhlo 74 % (29/39) pacientů ze skupiny léčené tenofovirem a 94 % (33/35) emtricitabinem podávaným spolu s tenofovirem hodnotu HBV DNA < 400 kopií/ml po 48 týdnech léčby.

Obecně však jsou údaje odvozené z této studie velmi omezené, než aby bylo možné vyvodit definitivní závěry ohledně srovnání emtricitabinu podávaného spolu s tenofovirem se samotným tenofovirem, (viz tabulka 7 níže).

**Tabulka 7: Parametry bezpečnosti a účinnosti u pacientů s jaterní dekompenzací ve 48. týdnu**

Parametr	Studie 174-0108		
	Tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg nebo 1 mg) n = 22
<b>Selhání snášenlivosti (trvalé přerušení léčby z důvodu nežádoucího účinku, který se objevil během léčby)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Potvrzené zvýšení hladiny sérového kreatininu</b> <b>≥ 0,5 mg/dl oproti výchozímu stavu</b> <b>nebo potvrzená hladina sérových fosfátů &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV DNA n (%)</b> <b>&lt; 400 kopií/ml</b> n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b> Normální hladina ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b>≥ 2bodové snížení skóre CPT oproti výchozímu stavu</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Průměrná změna skóre CPT oproti výchozímu stavu</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Průměrná změna ve skóre MELD (Model for End-Stage Liver Disease, Model pro terminální stadium onemocnění jater) oproti výchozímu stavu</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-hodnota porovnávající skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 0,622,

<sup>b</sup> p-hodnota porovnávající skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 1,000.

*Zkušenosti s léčbou trvající déle než 48 týdnů ve studii GS-US-174-0108*

Na základě analýzy, při které nedokončení/změna léčby = selhání, dosáhlo 50 % (21/42) pacientů léčených tenofovir-disoproxilem, 76 % (28/37) pacientů léčených emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 52 % (11/21) pacientů léčených entekavirem hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml ve 168. týdnu.

*Zkušenosti u pacientů s HBV rezistentní k lamivudinu v 240. týdnu (studie GS-US-174-0121)*

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních pacientů (n = 280) s kompenzovaným onemocněním jater, viremií (HBV DNA ≥ 1 000 IU/ml) a genotypovými důkazy rezistence k lamivudinu (rtM204I/V +/- rtL180M). Pouze pět pacientů mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí k adefoviru. Jedno sto jedenačtyřicet dospělých pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny s tenofovir-disoproxilem a 139 pacientů do léčebné skupiny s emtricitabinem plus tenofovir-disoproxilem. Výchozí demografické parametry byly podobné mezi oběma léčebnými skupinami: ve výchozím stavu bylo 52,5 % pacientů HBeAg negativních, 47,5 % bylo HBeAg pozitivních, průměrná hladina HBV DNA byla 6,5 log<sub>10</sub> kopií/ml a průměrná hodnota ALT byla 79 U/l.

Po 240 týdnech léčby mělo 117 ze 141 pacientů (83 %) randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxilem hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a 51 ze 79 pacientů (65 %) mělo normalizované

hodnoty ALT. Po 240 týdnech léčby emtricitabinem s tenofovir-disoproxilem mělo 115 ze 139 pacientů (83 %) hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a 59 z 83 pacientů (71 %) mělo normalizované hodnoty ALT. Mezi HBeAg pozitivními pacienty randomizovanými do skupiny s tenofovir-disoproxilem došlo u 16 z 65 pacientů (25 %) ke ztrátě HBeAg a u 8 ze 65 pacientů (12 %) došlo k anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. Z HBeAg pozitivních pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo u 13 z 68 pacientů (19 %) ke ztrátě HBeAg a u 7 z 68 pacientů (10 %) došlo k anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. U dvou pacientů randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg do 240 týdne, avšak ne k anti-HBs sérokonverzi. U pěti pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg, přičemž u 2 z těchto 5 pacientů došlo k anti-HBe sérokonverzi.

#### *Klinická rezistence*

Čtyři sta dvacet šest HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitivních (GS-US-1740103, n = 176) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojitě zaslepenou léčbou tenofovir-disoproxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV oproti výchozímu stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) a 384. (n = 2) týdnů monoterapie tenofovir-disoproxilem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

Dvě stě patnáct HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitivních (GS-US-1740-103, n = 90) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojitě zaslepenou léčbou adefovir-dipivoxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV oproti výchozímu stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týdnů monoterapie tenofovir-disoproxilem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

Ve studii GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientů (zahrnujících 9 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí k lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxilu ve výchozím stavu) tenofovir-disoproxil po dobu až 168 týdnů.

Genotypové údaje izolátů HBV na začátku a během léčby byly k dispozici pro 6 z 8 pacientů s hodnotou HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnů. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí k tenofovir-disoproxilu. Po 48. týdnů byla pro 5 pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxilem provedena genotypová analýza. U žádného pacienta nebyla zjištěna substituce aminokyselin související s rezistencí k tenofovir-disoproxilu.

Ve studii GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientů se substitucí spojenou s rezistencí k lamivudinu ve výchozím stavu tenofovir-disoproxil po dobu až 240 týdnů. Celkem u 4 pacientů, došlo k viremické epizodě (HBV DNA > 400 kopií/ml) na konci jejich léčby tenofovir-disoproxilem. Z toho byly k dispozici údaje o sekvenci párovaných izolátů HBV na začátku a během léčby pro 2 ze 4 pacientů. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí k tenofovir-disoproxilu.

V pediatrické studii (GS-US-174-0115) nejprve dostávalo 52 pacientů (zahrnujících 6 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí k lamivudinu na začátku studie zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem po dobu až 72 týdnů, a poté přešlo 51/52 pacientů na otevřenou léčbu s tenofovir-disoproxilem (skupina tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnů (n = 6), v 72. týdnů (n = 5), 96. týdnů (n = 4), 144. týdnů (n = 2) a ve 192. týdnů (n = 3). Padesát čtyři pacientů (včetně 2 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí na lamivudin na začátku studie) dostávalo nejprve léčbu zaslepeným placebem po 72 týdnů a 52/54 pacientů poté pokračovalo léčbou s tenofovir-disoproxilem (skupina placebo-tenofovir-disoproxil). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml v 96. týdnů (n = 17), ve 144. týdnů (n = 7) a ve 192. týdnů (n = 8). U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí k tenofovir-disoproxilu.

pediatrické studii (GS-US-174-0144) byly k dispozici genotypové údaje ze spárovaných izolátů HBV od pacientů, kteří dostávali zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxiem, pro 9 z 10 pacientů ve 48. týdnu, kteří měli v plazmě HBV DNA > 400 kopií/ml. Genotypové údaje ze spárovaných izolátů HBV ve výchozím stavu a při léčbě od pacientů, kteří přešli na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxiem ze zaslepené léčby tenofovir-disoproxiem (skupina TDF-TDF) nebo z placeba (skupina PLB-TDF) po nejméně 48 týdnech zaslepené léčby, byly k dispozici pro 12 ze 16 pacientů v 96. týdnu, pro 4 ze 6 pacientů ve 144. týdnu a pro 4 ze 4 pacientů ve 192. týdnu, kteří měli v plazmě HBV DNA > 400 kopií/ml. U těchto izolátů nebyla zjištěna do 48., 96., 144. nebo 192. týdne žádná substituce aminokyselin související s rezistencí k tenofovir-disoproxiu.

#### Pediatrická populace

*HIV-1:* V rámci studie GS-US-104-0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxil (n = 45) nebo placebo (n = 42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (*optimised background regimen*, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení studie nebyl na základě plasmatických hladin HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovir-disoproxiu oproti placebu. Přínos se však očekává u dospívající populace na základě extrapolace údajů u dospělých a srovnávacích farmakokinetických údajů (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxiem nebo placebo, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,866 a -0,584. Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byly -0,215 a -0,165 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4% úbytek). Z 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovir-disoproxiem pokleslo Z-skóre BMD bederní páteře o -0,341 a Z-skóre BMD celého těla o -0,458.

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresí při léčbě režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno buď na náhradu stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-disoproxiem (n = 48) nebo na pokračování původního režimu (n = 49) po dobu 48 týdnů. Ve 48. týdnu byla u 83 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 92 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. Rozdíl mezi podílem pacientů, kteří si udrželi koncentraci < 400 kopií/ml ve 48. týdnu, byl ovlivněn hlavně vyšším počtem ukončení léčby ve skupině užívající tenofovir-disoproxil. Po vyloučení chybějících údajů byla ve 48. týdnu u 91 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 94 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml.

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxiem nebo stavudinem nebo zidovudinem, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byly 0,032 a 0,087 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná ve skupině užívající tenofovir-disoproxil i ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině užívající tenofovir-disoproxil oproti skupině užívající stavudin nebo zidovudin nižší. Významný úbytek (> 4 %) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxiem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. Z-skóre BMD pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxiem po dobu 96 týdnů. Hodnoty Z-skóre BMD nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxiem ve studii GS-US-104-0352 ukončilo 8 pacientů (9,0 %) léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxiem ukončili (medián expozice tenofovir-disoproxiu 331 týdnů).

*Chronická hepatitida B:* Ve studii GS-US-174-0115 dostávalo 106 HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve věku 12 až < 18 let s chronickou infekcí HBV [HBV DNA  $\geq 10^5$  kopií/ml, zvýšenými sérovými hladinami ALT ( $\geq 2 \times$  ULN) nebo anamnézou zvýšených sérových hladin ALT v období uplynulých 24 měsíců] léčbu tenofovir-disoproxilem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54) po dobu 72 týdnů. Pacienti nesměli být dosud léčeni tenofovir-disoproxilem, ale mohli být již léčeni režimy na základě interferonu (> 6 měsíců před screeningem) nebo jakoukoli jinou perorální anti-HBV nukleozidovou/nukleotidovou léčbou neobsahující tenofovir-disoproxil (> 16 týdnů před screeningem). V 72. týdnu mělo v léčebné skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxilem celkem 88 % (46/52) pacientů a 0 % (0/54) pacientů ve skupině užívající placebo HBV DNA < 400 kopií/ml. Sedmdesát čtyři procent pacientů (26/35) ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem mělo v 72. týdnu normalizovanou hladinu ALT v porovnání s 31 % (13/42) ve skupině užívající placebo. Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla srovnatelná u pacientů dosud neléčených nukleosidy/nukleotidy (n = 20) a u pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy (n = 32), včetně pacientů rezistentních na lamivudin (n = 6). Devadesát pět procent pacientů dosud neléčených nukleosidy/nukleotidy, 84 % pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy a 83 % pacientů rezistentních na lamivudin dosáhlo v 72. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. 31 z 32 pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy bylo již dříve léčeno lamivudinem. V 72. týdnu mělo 96 % (27/28) imunologicky aktivních pacientů (HBV DNA  $\geq 10^5$  kopií/ml, sérová hladina ALT > 1,5 x ULN) ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem a 0 % (0/32) pacientů ve skupině užívající placebo HBV DNA < 400 kopií/ml. Sedmdesát pět procent (21/28) z imunologicky aktivních pacientů ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem mělo v 72. týdnu normální hladinu ALT v porovnání s 34 % (11/32) pacientů ve skupině užívající placebo.

Po 72 týdnech zaslepené randomizované léčby mohl každý pacient přejít na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem trvající až do 192. týdne. Po 72. týdnu zůstávala virologická suprese u pacientů, kteří dostávali dvojitě zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxil a následně otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina tenofovir-disoproxil a tenofovir-disoproxil): 86,5 % (45/52) pacientů ve skupině tenofovir-disoproxil a tenofovir-disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali po dobu dvojitě zaslepené léčby placebo, poměr pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl poté, co zahájili otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina placebo a tenofovir-disoproxil): 74,1 % (40/54) pacientů ve skupině PLB a tenofovir-disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Poměr pacientů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupině tenofovir-disoproxil a tenofovir-disoproxil byl 75,8 % (25/33) mezi těmi, kteří byli HBeAg pozitivní na začátku studie, a 100,0 % (2 ze 2 pacientů) mezi těmi, kteří byli na začátku studie HBeAg negativní. Podobné zastoupení pacientů ve skupinách tenofovir-disoproxila tenofovir-disoproxil a PLB a tenofovir-disoproxil (37,5 %, resp. 41,7 %) zaznamenalo do 192. týdne sérokonverzi k anti-HBs.

Údaje o kostní hustotě (BMD) ze studie GS-US-174-0115 uvádí tabulka 8:

**Tabulka 8: Hodnocení kostní hustoty na začátku studie, v 72. týdnu a ve 192. týdnu**

	začátek studie		72.týden		192.týden	
	Tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil
Průměrné Z-skóre BMD bederní páteře (SD) <sup>a</sup>	- 0,42 (0,762)	- 0,26 (0,806)	- 0,49 (0,852)	- 0,23 (0,893)	- 0,37 (0,946)	- 0,44 (0,920)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie <sup>a</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	- 0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	- 0,10 (0,543)

	začátek studie		72.týden		192.týden	
	Tenofovir-disoproxil tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil tenofovir-disoproxil	PLB tenofovir-disoproxil
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD) <sup>a</sup>	- 0,19 (1,110)	- 0,23 (0,859)	- 0,36 (1,077)	- 0,12 (0,916)	- 0,38 (0,934)	- 0,42 (0,942)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD celého těla (SD) na začátku studie <sup>a</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	- 0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	- 0,16 (0,521)	- 0,19 (0,504)
Alespoň 6% pokles BMD bederní páteře <sup>b</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	1,9% (1 pacient)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Alespoň 6% pokles BMD celého těla <sup>b</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	0%	0%	0%	1,9% (1 pacient)
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

<sup>a</sup> Z-skóre BMD neupravená podle výšky a tělesné hmotnosti

<sup>b</sup> Primární cílové parametry bezpečnosti do 72. týdne

Ve studii GS-US-174-0144 bylo 89 HBeAg negativních a pozitivních pacientů ve věku 2 až <12 let s chronickou hepatitidou B léčeno tenofovir-disoproxilem 6,5 mg/kg až do maximální dávky 245 mg (n=60) nebo dostávali placebo (n=29) jednou denně po dobu 48 týdnů. Pacienti nesměli být dosud léčeni tenofovir-disoproxilem a museli mít ve screeningu HBV DNA > 10<sup>5</sup> kopií/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) a ALT >1,5násobek ULN (horní hranice normy, Upper Limit of Normal). V 48. týdnu mělo v léčebné skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxilem 77 % (46 ze 60) pacientů a 7 % (2 z 29) pacientů ve skupině užívající placebo HBV DNA <400 kopií/ml (69 IU/ml). 66 % pacientů (38 z 58) ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem mělo v 48. týdnu normalizovanou hladinu ALT v porovnání s 15 % (4 z 27) ve skupině užívající placebo. 25 % (14 z 56) pacientů ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem a 24 % (7 z 29) pacientů ve skupině užívající placebo dosáhlo ve 48. týdnu sérokonverze HBeAg.

Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla srovnatelná u pacientů dosud neléčených a již léčených, a to u 76 % (38/50) dosud neléčených pacientů a 80 % (8/10) již léčených pacientů, kteří dosáhli v týdnu 48 hodnoty HBV DNA <400 kopií/ml (69 IU/ml). Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla rovněž podobná u pacientů, kteří byli ve výchozím stavu HBeAg negativní, v porovnání s pacienty, kteří byli HBeAg pozitivní, a to u 77 % (43/56) HBeAg pozitivních a u 75,0 % (3/4) HBeAg negativních pacientů, kteří dosáhli ve 48. týdnu hladiny HBV DNA <400 kopií/ml (69 IU/ml). Distribuce genotypů HBV byla ve výchozím stavu ve skupině s tenofovir-disoproxil a ve skupině s placebem podobná. Většina pacientů měla genotyp C (43,8 %) nebo genotyp D (41,6 %) s nižším a podobným výskytem genotypu A a B (oba 6,7 %). Pouze 1 pacient randomizovaný do skupiny s tenofovir-disoproxil měl ve výchozím stavu genotyp E. Obecně byla odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem u genotypů A, B, C a E podobná [75–100 %] pacientů dosáhlo ve 48. týdnu HBV DNA <400 kopií/ml (69 IU/ml)] s nižší četností odpovědi u pacientů s infekcí genotypem D (55 %).

Údaje o kostní hustotě (BMD) ze studie GS-US-174-0144 uvádí tabulka 9:

**Tabulka 9: Hodnocení kostní hustoty na začátku studie, ve 48. a 192. týdnu**

	Začátek studie		48. týden		192. týden	
	TDF	PLB	TDF TDF	PLB TDF	TDF TDF	PLB TDF
Průměrné Z-skóre BMD bederní páteře (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD celého těla (SD) na začátku studie	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativní incidence poklesu $\geq 4\%$ od počátku studie u BMD bederní páteře	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativní incidence poklesu $\geq 4\%$ od počátku studie u BMD celého těla <sup>a</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

<sup>a</sup> Žádné další subjekty neměly pokles  $\geq 4\%$  BMD po 48. týdnu

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tenofovir disoproxil u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s HIV a chronickou hepatitidou B (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tenofovir-disoproxil je vodou rozpustný ester proléčiva, který se *in vivo* rychle konvertuje na tenofovir a formaldehyd.

Tenofovir se nitrobuněčně konvertuje na tenofovir-monofosfát a na aktivní látku tenofovir-difosfát.

### Absorpce

Po perorálním podání tenofovir-disoproxilu pacientům infikovaným HIV se tenofovir-disoproxil rychle absorbuje a konvertuje na tenofovir. Po podání vícenásobných dávek tenofovir-disoproxilu s jídlem pacientům infikovaným HIV byly průměrné (koeficient odchylky v %) výsledné hodnoty  $C_{max}$ , AUC a  $C_{min}$  tenofoviru 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml, resp. 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maximální koncentrace tenofoviru jsou pozorovány v séru během jedné hodiny po podání nalačno a během dvou hodin, je-li užit spolu s jídlem. Perorální biologická dostupnost tenofoviru z tenofovir-disoproxilu u pacientů nalačno byla přibližně 25 %. Podávání tenofovir-disoproxilu spolu s velmi tučným jídlem zvýšilo perorální biologickou dostupnost, kdy AUC tenofoviru vzrostlo o přibližně 40 % a  $C_{max}$  přibližně 14 %. Po první dávce tenofovir-disoproxilu pacientům po jídle se medián  $C_{max}$  v séru pohybovala v rozmezí od 213 do 375 ng/ml. Nicméně podávání tenofovir-disoproxilu spolu s lehkým jídlem nemělo významný účinek na farmakokinetiku tenofoviru.

### Distribuce

Ustálený objem distribuce tenofoviru po intravenózním podání se odhaduje na přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání tenofovir-disoproxilu je tenofovir distribuován do většiny tkání; nejvyšší koncentrace se vyskytují v ledvinách, játrech a obsahu střev (preklinické studie). Vazba proteinu tenofoviru na bílkoviny plazmy nebo séra bylo *in vitro* menší než 0,7; resp. 7,2 % v celém rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml.

### Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že ani tenofovir-disoproxil, ani tenofovir nejsou substráty pro enzymy CYP450. Navíc při znatelně vyšších koncentracích (přibližně 300násobných) než byly ty, které byly pozorovány *in vivo*, tenofovir *in vitro* neinhiboval metabolismus léku zprostředkovaný jakýmkoliv hlavními lidskými CYP450 izoformami, účastnicími se biotransformace léku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 nebo CYP1A1/2). Tenofovir-disoproxil v koncentraci 100 µmol/l neměl žádný účinek na žádné izoformy CYP450, s výjimkou CYP1A1/2, kde byla pozorovaná malá (6 %), ale statisticky významná redukce metabolismu substrátu CYP1A1/2. Podle těchto údajů není pravděpodobné, že by se objevily klinicky významné interakce tenofovir-disoproxilu a léčivých přípravků metabolizovaných CYP450.

### Eliminace

Tenofovir je primárně eliminován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem. Po intravenózním podání se močí eliminuje přibližně 70 – 80 % dávky v nezměněném stavu. Celková clearance byla odhadnuta přibližně na 230 ml/h/kg (přibližně 300 ml/min). Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 160 ml/h/kg (přibližně 210 ml/min), což je více než míra glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je terminální poločas tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Studie odhalily dráhu aktivní tubulární sekrece tenofoviru, kdy přítok do buňky proximálního tubulu zajišťují lidské organické aniontové transportéry (hOAT) 1 a 3 a odtok do moči zajišťuje multirezistentní protein 4 (*Multidrug Resistant Protein 4*, MRP 4).

### Linearita/nelinearita

V rozmezí dávky od 75 do 600 mg byla farmakokinetika tenofoviru nezávislá na dávce tenofovir-disoproxilu a nebyla ovlivněna ani opakovaným podáním při jakékoliv velikosti dávky.

### Věk

Farmakokinetické studie nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let).

### Pohlaví

Omezené údaje o farmakokinetice tenofoviru u žen neindikují žádný větší vliv pohlaví.

### Etnikum

Farmakokinetika nebyla specificky studována u různých etnických skupin.

### Pediatrická populace

*HIV-1*: Farmakokinetika tenofoviru v ustáleném stavu byla vyhodnocena u 8 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg. Průměrné hodnoty ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  a  $AUC_{tau}$  jsou  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  a  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Expozice tenofoviru u dospívajících pacientů užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxil 245 mg byla podobná expozičním u dospělých užívajících dávky tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně.

*Chronická hepatitida B*: Expozice tenofoviru v ustáleném stavu u dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HBV užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxil 245 mg byla podobná expozičním u dospělých užívajících dávky tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně.

Expozice tenofoviru u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až <12 let infikovaných HBV a léčených perorálně tenofovir-disoproxiem v dávce 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně (v tabletách nebo granulích) až do maximální dávky 245 mg byla podobná expozičním dosaženým u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až <12 let infikovaných HIV-1 léčených tenofovir-disoproxiem v dávce 6,5 mg/kg jednou denně až do maximální dávky tenofovir-disoproxil 245 mg.

Farmakokinetické studie s tabletami tenofovir-disoproxil 245 mg nebyly prováděny u dětí mladších 12 let nebo u dětí s poruchami funkce ledvin.

### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry tenofoviru byly stanoveny po podání jednorázové dávky tenofovir-disoproxil 245 mg 40 dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin definovaných podle výchozí clearance kreatininu (CrCl) (normální funkce ledvin je při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha funkce je při CrCl = 50 – 79 ml/min; středně těžká při CrCl = 30 – 49 ml/min a těžká při CrCl = 10 – 29 ml/min). V porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin je průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice tenofoviru zvýšená z 2 185 (12 %) ng·h/ml u jedinců s CrCl > 80 ml/min na 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml, resp. 15 985 (45 %) ng·h/ml u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Doporučená dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvětšeným intervalem mezi dávkami, by měla vést k vyšší vrcholové koncentraci plazmy a nižší hodnoty  $C_{min}$  u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Klinické důsledky tohoto jevu nejsou známy.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min), kteří potřebují hemodialýzu, podstatně stoupla koncentrace tenofoviru mezi dialýzou, kdy po 48 hodinách dosáhla průměrné hodnoty  $C_{max}$  1 032 ng/ml a průměrné hodnoty  $AUC_{0-48h}$  42 857 ng h/ml.

Doporučuje se, aby se interval mezi dávkami tenofovir-disoproxil 245 mg modifikoval u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min nebo u pacientů, kteří již mají ESRD a potřebují dialýzu (viz bod 4.2).

Farmakokinetika tenofoviru nebyla studována u pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min bez hemodialýzy a u pacientů s ESRD s peritoneální nebo s jinými formami dialýzy.

Farmakokinetika tenofoviru u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

### Porucha funkce jater

Dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Childovy-Pughovy-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxil. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatně změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné (koeficient odchylky v %) hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml, resp. 2 050 (50,8 %) ng·h/ml v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) ng·h/ml u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) ng·h/ml u

jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

#### Nitrobuněčná farmakokinetika

Bylo zjištěno, že poločas tenofovir-difosfátu v lidských neproliferujících periferních krevních mononukleárech (PBMC) je přibližně 50 hodin, zatímco poločas v buňkách PBMC stimulovaných fytohemaglutininem je přibližně 10 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické farmakologické studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití zahrnují renální a kostní toxicitu a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížená kostní hustota (BMD) (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při  $\geq 5$ násobných expozicích u pediatrických nebo dospělých jedinců. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání ( $\geq 40$ násobná expozice u pacientů). Poznatky ze studií s potkany a opicemi naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD.

Studie genotoxicity ukázaly pozitivní výsledky v *in vitro* testu u myšího lymfomu, neprůkazné výsledky v jednom z kmenů použitých v Amesově testu a slabě pozitivní výsledky v testu neplánované syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárními potkaními hepatocyty. Výsledky však byly negativní v *in vivo* mikronukleárním testu v kostní dřeni myši.

Studie kancerogenity po perorálním podání u potkanů a myši ukázaly jen nízký výskyt duodenálních tumorů v případě velmi vysoké dávky u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro člověka.

Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studiích perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

#### Hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA)

Léčivá látka tenofovir-disoproxil a hlavní produkty její přeměny přetrvávají dlouhodobě v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Povidon

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Magnesium-stearát (E 572)

#### Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin (E 1518)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření je 60 dní.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a tepelným indukčním těsněním (s hliníkovou fólií), obsahující 30 potahovaných tablet a silikagelové vysoušedlo (v nádobce).

OPA/Al/PVC/Al blistry, jeden obsahuje 10 potahovaných tablet.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 3 blistry po 10 potahovaných tabletách nebo lahvičku se 30 potahovanými tabletami, nebo 3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

42/089/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 11. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 7. 2024