

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofovirum disoproxilum 245 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 220 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru mandle o rozměrech 16 mm x 10 mm, s vyraženým „H“ na jedné straně a „T11“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce HIV-1

Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz je v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky indikován k léčbě dospělých infikovaných HIV-1.

U dospělých je důkaz přínosu tenofovir-disoproxilu u HIV-1 infekce založen na výsledcích jedné studie s dosud neléčenými pacienty, včetně pacientů s velkou virovou náloží (>100 000 kopií/ml) a studiích, kdy byl tenofovir-disoproxil přidáván ke stabilní základní terapii (především trojkombinaci) u pacientů již léčených antiretrovirovými, u kterých došlo k časnému virologickému selhání (< 10 000 kopií/ml, přičemž většina pacientů měla < 5 000 kopií/ml).

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

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

Hepatitis B

Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých 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),
- dekompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

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

- kompenzovaným onemocněním jater a s prokázaným aktivním onemocněním imunitního systému, tj. aktivní virovou replikací a trvale zvýšenými sérovými hladinami ALT nebo 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 musí 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 od 12 do 18 let a váhou ≥ 35 kg:

Doporučená dávka přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz při léčbě HIV nebo při 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.

Délka léčby u dospělých a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou B

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

- u HBeAg pozitivních pacientů bez cirhózy se má léčba podávat 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 zjistil každý pozdější virologický relaps.
- u HBeAg negativních pacientů bez cirhózy se má léčba podávat alespoň do sérokonverze HBs, nebo do prokázané 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 dekompenzovanou poruchou funkce jater nebo cirhózou není ukončení léčby doporučeno.

Pediatrická populace

Pro děti od 2 do 12 let může být k léčbě infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B k dispozici tenofovir-disoproxil také v jiných formulacích a pro děti od 6 let do 12 let tablety o nižší síle (viz bod 5.1). U vhodných formulací si prosím přečtěte doprovodný souhrn údajů o přípravku.

Bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxilu u dětí infikovaných HIV-1 nebo dětí s chronickou hepatitidou B ve věku méně než 2 roky nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, měl by přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz užít co nejdříve s jídlem a vrátit se k normálnímu režimu dávkování. Pokud pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá vynechanou dávku užít, ale má jednoduše pokračovat v obvyklém režimu dávkování.

Pokud bude pacient do 1 hodiny po užití přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz zvracet, je nutno užít další tabletu. Pokud bude pacient zvracet po více než 1 hodině po užití přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz, další dávku užít nemusí.

Zvláštní skupiny 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 se eliminuje renální exkrecí, přičemž expozice tenofoviru je u pacientů s renální dysfunkcí vyšší.

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, přičemž údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) nebyly dosud hodnoceny. 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 k podávání snížené denní dávky tenofovir-disoproxil doporučují jiné formulace tenofovir-disoproxil. U vhodných formulací si prosím přečtěte doprovodný souhrn údajů o přípravku.

Lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min)

Omezené údaje z klinických studií podporují u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin dávkování 245 mg tenofovir-disoproxil jednou denně.

Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 49 ml/min)

U pacientů, kteří nemohou užívat tenofovir-disoproxil v jiných dostupných lékových formách, jako třeba ve formě granulí, je možné použít přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg potahované tablety v prodloužených intervalech mezi dávkami. Na základě modelů farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou u HIV negativních jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin vyžadujícího hemodialýzu, se může použít podávání 245 mg tenofovir-disoproxil každých 48 hodin, které však nebylo v klinických studiích potvrzeno. 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

U pacientů neschopných užívat tenofovir-disoproxil v jiných dostupných lékových formách, jako třeba ve formě granulí, a kteří nemají k dispozici žádné alternativní způsoby léčby, lze použít prodloužené dávkovací intervaly za využití 245mg potahovaných tablet, a to následovně:

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

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

Tyto úpravy dávkování nebyly potvrzeny v klinických studiích. Simulace naznačují, že prodloužený interval za využití přípravku Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg potahované tablety není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a případně nedostatečnou odpověď. Proto je třeba pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

* Obecně se předpokládá týdenní dávkování při třech hemodialýzách týdně, každá v trvání přibližně čtyři hodiny, nebo po 12 hodinách kumulativní hemodialýzy.

U nehemodialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min nelze dát žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

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

Porucha funkce jater

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

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

Způsob podání

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

Pro pacienty, kteří mají problémy s polykáním potahovaných tablet, je k dispozici tenofovir-disoproxil ve formě granulí. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku daných formulací. Výjimečně však může být přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg potahované tablety podáván po rozpadu tablety 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

Obecně

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

Hepatitida B

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

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

- Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil.
- Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem.
- Současné podávání tenofovir-disoproxilu u a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Terapie trojkombinací nukleosidů/nukleotidů

U pacientů s HIV, kterým se tenofovir-disoproxil podával současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně, existují hlášení vysoké míry virologického selhání a vzniku rezistence v časném stádiu.

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 u všech pacientů výpočet clearance kreatininu a rovněž po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a poté vždy po 3 až 6 měsících zjišťovat funkce ledvin (clearance kreatininu a sérových fosfátů). U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin je potřeba sledovat funkce ledvin častěji.

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, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U dospělých pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesla pod 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušeni léčby tenofovir-disoproxilem. Přerušeni léčby tenofovir-disoproxilem je rovněž nutno zvážit v případě progresivního poklesu renálních funkcí, pokud nebyla zjištěna žádná jiná příčina.

Souběžné podávání s jinými léčivy 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 třeba sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkce léčených tenofovir-disoproxilem byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních antirevmatik nebo kombinací více nesteroidních antirevmatik pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud se tenofovir-disoproxil podává současně s nesteroidními antirevmatiky, je potřeba odpovídajícím způsobem sledovat renální funkce.

U pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencovaným inhibitorem proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy renálních funkcí. U těchto pacientů je potřebné pečlivé sledování renálních funkcí (viz bod 4.5). U pacientů s renálními rizikovými faktory je nutno současné podávání tenofovir-disoproxilu s potencovanými inhibitory proteázy pečlivě zvážit.

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, hOAT) 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 užívání tenofovir-disoproxilu 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-disoproxil u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen omezené údaje. Tenofovir-disoproxil se má proto užívat 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-disoproxil nedoporučuje. Pokud není k dispozici alternativní léčba, musí se upravit interval mezi dávkami a je třeba často kontrolovat 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-disoproxiem (viz bod 4.8).

Snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) bylo u tenofovir-disoproxil 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 zkrřížené) byly nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxiem v rámci léčebného režimu zahrnujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxiem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxil 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 pokud byly kostní abnormality zjištěny, je nutno zajistit příslušnou konzultaci.

Účinky na ledviny a kosti u pediatrické populace

Ohledně dlouhodobých toxických účinků na kosti a ledviny panují nejasnosti. 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 sérové fosfáty) by měly 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-disoproxil potvrzeny hladiny sérových fosfátů < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), je nutno do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální

tubulopatie). Existuje-li podezření na renální abnormality, nebo pokud byly renální abnormality zjištěny, je nutno zajistit konzultaci s nefrologem ke zvážení přerušení léčby tenofovir-disoproxiem.

Současné podávání a riziko renální toxicity

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz výše).

Porucha funkce ledvin

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

Účinky na kosti

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

Pokud se u pediatrických pacientů kostní abnormality zjistí nebo existuje-li na ně podezření, je nutno zajistit konzultaci 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-disoproxiu 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 třeba pozorně sledovat hepatobiliární a renální parametry.

Exacerbace hepatitidy

Vzplanutí 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 rizikem dekompenzace jater po exacerbaci hepatitidy ohroženi více, a proto mají být během léčby pečlivě sledováni.

Exacerbace po vysazení léčby: akutní exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, kteří léčbu hepatitidy B vysadili. Exacerbace po léčbě jsou obvykle spojovány se vzestupem HBV DNA, přičemž se zdá, že většina z nich spontánně zmizí. Byly nicméně hlášeny závažné exacerbace, včetně fatálních případů. Jaterní funkce je třeba opakovaně klinicky i laboratorně sledovat po dobu nejméně 6 měsíců od vysazení léčby hepatitidy B. V případě potřeby může být nutné léčbu hepatitidy B obnovit. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se vysazení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po léčbě může vést k dekompenzaci jater.

Vzplanutí jaterních onemocnění jsou u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater mimořádně závažná a někdy i fatální.

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 vůči HIV se má u pacientů současně infikovaných HIV/HBV používat tenofovir-disoproxil pouze jako součást vhodného kombinovaného antiretrovirového režimu. U pacientů se stávající dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (combination antiretroviral therapy, CART) projevuje zvýšená četnost výskytu 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 ALT může být součástí clearance HBV během terapie tenofovirem, viz výše Exacerbace hepatitidy.

Použití s některými antivirovými k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxilu a ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru má za následek zvýšení plazmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se používá současně režim léčby HIV obsahující tenofovir-disoproxil a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxilu 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 tenofovirem-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 tenofovirem-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s tenofovirem-disoproxilem.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin krevních lipidů a glukózy. Tyto změny mohou částečně souviset 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 stavudin, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů 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 symptomy zánětu mají být vyhodnoceny a pokud je to nutné, má být zahájena 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 se má za to, že etiologie je 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. Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Starší pacienti

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

Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg potahované tablety obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají proto tento léčivý přípravek užívat.

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 interakce tenofoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450 málo pravděpodobné.

Současné používání se nedoporučuje

Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz se nesmí podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid.

Přípravek Tenofovir disoproxil Sandoz 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

Jelikož se tenofovir primárně eliminuje ledvinami, může 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), zvyšovat sérové koncentrace tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Tenofovir-disoproxil se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických 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, při jeho současném podávání s tenofovir-disoproxilem se doporučuje pečlivé sledování.

Další interakce

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

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

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxilu
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirotika		
Inhibitory proteáz		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 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. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{min} : ↑ 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).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
NRTI		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40- až 60 % zvýšení systémové expozice didanosinu.	Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4). Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. 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.
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem (viz bod 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání tenofovir-disoproxil s entekavirem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxilu
Antivirotika k léčbě hepatitidy C		
<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.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu 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 a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného 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.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 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 a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofovir-disoproxil může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<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).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného 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_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 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).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 301 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 39 %	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. Tato kombinace má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného 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/ 245mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28 % C _{max} : ↓ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 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 má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného 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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/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. Tato kombinace má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného 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_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</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).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p>	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 %</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).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	C _{max} : ↑ 44 % C _{min} : ↑ 84 %	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru/voxicilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxicilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Vliv na hladiny léčiva Průměrná procentuální hodnota změny AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.

¹ Údaje získané při současném podávání s ledipasvirem/sofosbuvirem. Střídavé podávání (s 12hodinovým odstupem) dalo podobné výsledky.

² Hlavní metabolit sofosbuviru v oběhu.

³ Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozičních předpokládaných u pacientů infikovaných HCV.

Studie provedené s dalšími léčivými přípravky

Při současném podávání tenofovir-disoproxil s emtricitabinem, lamivudinem, indinavirem, efavirenzem, nelonavirem, sachinavirem (potencovaným ritonavirem), 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-disoproxilu v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

V literatuře bylo popsáno, že expozice tenofovir-disoproxilu 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 tenofovir se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

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

Hepatitis B: nežádoucí účinky, z nichž většina bývá mírná, lze po léčení tenofovir-disoproxilem očekávat u přibližně jedné čtvrtiny pacientů. 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 poregistračních zkušeností. 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 léčivými přípravky po 24 týdnů, a také na zkušenostech z dvojitě zaslepené komparativní kontrolované studie, ve které 600 dosud neléčených pacientů dostávalo tenofovir-disoproxil 245 mg (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 tenofovir-disoproxilem 245 mg denně (n = 426) nebo adefovir-dipivoxilem 10 mg denně (n = 215). Nežádoucí účinky pozorované při pokračování léčby po dobu 240 týdnů byly v souladu s bezpečnostním profilem tenofovir-disoproxilu. Po počátečním poklesu o přibližně -4,9 ml/min (pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice) nebo o -3,9 ml/min/1,73 m² (pomocí rovnice modifikace diety při onemocnění ledvin [MDRD]) po prvních 4 týdnech léčby byla míra ročního poklesu výchozích hodnot renálních funkcí hlášena u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem -1,41 ml/min za rok (pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m² za rok (pomocí rovnice MDRD).

Pacienti s dekompenzovanou chorobou jater: bezpečnostní profil tenofovir-disoproxilu u pacientů s jaterní dekompenzací byl hodnocen ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (GS-US-174-0108), ve které po dobu 48 týdnů dostávali dospělí pacienti léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo emtricitabinem s tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo entekavirem (n = 22).

Ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem 7 % pacientů přerušilo léčbu z důvodu nežádoucí příhody; u 9 % pacientů se v období do 48. týdne vyskytlo potvrzené zvýšení 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, u 4 % (2/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a u 14 % (3/22) ze skupiny s entekavirem k nesnášenlivosti. Třináct procent (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.

Ve 168. týdnu byla v této populaci pacientů s jaterní dekompenzací míra úmrtí ve skupině s tenofovir-disoproxilem 13 % (6/45), ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem 11 % (5/45) 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.

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

Pacienti s chronickou hepatitidou B rezistentní na lamivudin: v randomizované, dvojitě zaslepené studii (GS-US-174-0121), ve které dostávalo 280 pacientů rezistentních na lamivudin léčbu tenofovir-disoproxilem (n=141) nebo emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem (n=139) po dobu 240 týdnů, nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky tenofovir-disoproxilu.

Nežádoucí účinky, u kterých vzniklo podezření, že (přínejmenším pravděpodobně) souvisí s danou léčbou, jsou uvedeny dále podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka 2: tabulkový souhrn nežádoucích účinků spojovaných s tenofovir-disoproxilem na základě klinických studií a poregistračních zkušeností

Četnost	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi časté:	hypofosfatemie ¹
Méně časté:	hypokalemie ¹
Vzácné:	laktátová acidóza
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	závratě
Časté:	bolesti hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	bolesti břicha, abdominální distenze, flatulence
Méně časté:	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšení hladin aminotransferáz
Vzácné:	steatóza jater, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	
Velmi časté:	vyrážka
Vzácné:	angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	
Časté:	snížení kostní hustoty ³
Méně časté:	rhabdomyolýza ¹ , svalová slabost ¹

Vzácné:	osteomalácie (projevuje se jako bolesti kostí a občas přispívá k frakturám) ^{1, 2} , myopatie ¹
<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) ² , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté:	astenie
Časté:	únava

¹ Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, má se za to, že zde není kauzální souvislost s podáváním tenofovir-disoproxil.

² Tento nežádoucí účinek byl identifikován během poregistračního sledování, nicméně v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích nebo rozšířeném programu s přístupem k tenofovir-disoproxil pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a v programu rozšířeného přístupu k tenofovir-disoproxil (n = 7 319).

³ Frekvence tohoto nežádoucího účinku byla odhadnuta na základě údajů o bezpečnosti získaných z různých klinických studií s tenofovir-disoproxiem 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 tenofovir-disoproxil může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8 Souhrn bezpečnostního profilu). Proximální renální tubulopatie se obvykle vyřešila nebo zlepšila po vysazení tenofovir-disoproxil. U některých pacientů však navzdory vysazení tenofovir-disoproxil pokles clearance kreatininu zcela nevymizel. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, s pokročilou infekcí HIV nebo pacienti souběžně léčení nefrotoxickými léky) jsou neúplným obnovením renálních funkcí navzdory vysazení tenofovir-disoproxil ohroženi více (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza:

U tenofovir-disoproxil podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky 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-disoproxiem, a to včetně fatálních následků.

HIV-1:

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin krevních lipidů (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 patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je 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).

Hepatitis B:

Exacerbace hepatitidy během léčby

Ve studiích s pacienty dosud neléčenými nukleosidy se u 2,6 % pacientů léčených tenofovir-disoproxilem vyskytlo během léčby zvýšení ALT na > 10násobek ULN (horní hranice normálu, Upper Limit of Normal) a na > 2násobek výchozí hodnoty. Medián doby do začátku zvyšování ALT byl 8 týdnů, zvýšení se během léčby normalizovala, a ve většině případů, to bylo spojeno se snížením virové zátěže o $\geq 2 \log_{10}$ kopií/ml, které předcházelo zvýšení ALT nebo k němu došlo souběžně s ním. Během léčby se doporučuje pravidelné kontrolování funkce jater (viz bod 4.4).

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

U pacientů infikovaných HBV byla po přerušení HBV terapie klinicky a laboratorně prokázána exacerbace hepatitidy (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 (n = 93) nebo placebo/aktivní komparátor (n = 91) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem odpovídaly nežádoucím účinkům pozorovaným v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz bod 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a bod 5.1).

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

Osm z 89 pacientů (9,0 %) léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů) ukončilo léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73 m². 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 dostávali léčbu 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 dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem, byly odpovídající účinkům pozorovaným v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 Tabulkový přehled nežádoucích účinků a 5.1).

U pediatrických pacientů od 2 do 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 skupiny pacientů

Starší pacienti

Tenofovir-disoproxil nebyl u pacientů starších 65 let hodnocen. Porucha funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxilem třeba zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, doporučuje se u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin léčených tenofovir-disoproxilem 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 prostřednictvím:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <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 hemodialyzační clearance tenofoviru je 134 ml/min. Zda může být tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou, není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika k systémovému podání; nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF07

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Proléčivo tenofovir-disoproxil je absorbováno a konvertováno na léčivou látku tenofovir, která je nukleosidovým (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 řetězce DNA. Tenofovir-difosfát je slabým inhibitorem buněčné polymerázy α , β a γ . 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-1IIIIB v liniích lymfoidních buněk je 1 až 6 $\mu\text{mol/l}$ a 1,1 $\mu\text{mol/l}$ proti izolátům primárního subtypu B HIV-1 v PBMCs. Tenofovir je také aktivní v primárních monocytech/makrofázích proti HIV-1 subtypům A, C, D, E, F, G a O a proti HIVBaL. Tenofovir vykazuje aktivitu *in vitro* proti HIV-2, přičemž EC_{50} v buňkách MT-4 je 4,9 $\mu\text{mol/l}$.

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 antiretrovirotky s kmeny obsahujícími mutaci K65R (viz bod 4.4). Navíc byla v reverzní transkriptáze HIV-1 tenofovirem vyselektována substituce K70E, která vede k mírně snížené citlivosti na tenofovir.

Klinické studie u již léčených pacientů hodnotily anti-HIV aktivitu tenofovir-disoproxilu 245 mg proti kmenům HIV-1 s rezistencí vůči nukleosidovým inhibitorům. Výsledky ukazují, že pacienti, jejichž HIV vykazoval 3 a více mutací spojených s thymidinovými analogy (thymidineanalogue 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 245 mg po 24 týdnů. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 427 buněk/ 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 (DAVG24) -0,03 \log_{10} kopií/ml pro příjemce placebo a -0,61 \log_{10} kopií/ml pro příjemce tenofovir-disoproxilu 245 mg ($p < 0,0001$). Statisticky významný rozdíl ve prospěch tenofovir-disoproxilu 245 mg byl vidět u průměrné časově normované změny ve 24. týdnu z výchozího (DAVG24) počtu CD4 (+13 buněk/ mm^3 u tenofovir-disoproxilu 245 mg oproti -11 buněk/ mm^3 u placebo, p -hodnota = 0,0008). Antivirová odpověď na tenofovir-disoproxil byla stálá během 48 týdnů

(DAVG48 byl -0,57 log₁₀ 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-disoproxilem 245 mg.

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná fáze studie GS-99-903, trvající 144 týdnů, vyhodnocovala účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg oproti stavudině, kombinované s lamivudinem a efavirenzem, u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirovou terapií. Průměrná hodnota výchozího počtu buněk CD4 byla 279 buněk/mm³, průměrná hodnota výchozích hladin RNA HIV-1 v plasmě byla 4,91 log₁₀ kopií/ml, 19 % pacientů mělo symptomatickou infekci HIV-1 a 18 % mělo AIDS. Pacienti byli rozděleni podle výchozí RNA HIV-1 a počtu CD4. 43 % pacientů mělo výchozí virovou zátěž > 100 000 kopií/ml a 39 % mělo počet buněk CD4 < 200 buněk/ml.

Podle analýzy všech zařazených pacientů (intent to treat analysis) (chybějící údaje a změna antiretrovirové terapie (ART) jsou považovány za selhání) byl ve 48. týdnu léčby podíl pacientů s RNA HIV-1 pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml 80, resp. 76 % ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem 245 mg ve srovnání s 84, resp. 80 % ve skupině léčené stavudinem. Ve 144. týdnu byl podíl pacientů s RNA HIV-1 pod 400 kopií/ml a 50 kopií/ml 71, resp. 68 % ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem 245 mg ve srovnání s 64, resp. 63 % ve skupině léčené stavudinem.

Průměrná změna výchozích hodnot RNA HIV-1 a počtu CD4 ve 48. týdnu léčby byla u obou léčených skupin podobná (-3,09 log₁₀ kopií/ml; +169 buněk/mm³ ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem 245 mg a -3,09 log₁₀ kopií/ml; +167 buněk/mm³ ve skupině léčené stavudinem). Ve 144. týdnu léčby zůstala průměrná změna od výchozího stavu u obou léčených skupin podobná (-3,07 log₁₀ kopií/ml; +263 buněk/mm³ ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem 245 mg a -3,03 log₁₀ kopií/ml; +283 buněk/mm³ ve skupině léčené stavudinem). Konzistentní odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem 245 mg byla pozorována bez ohledu na výchozí hodnoty RNA HIV-1 a počet CD4.

Mutace K65R se objevila u mírně vyššího procenta pacientů ve skupině tenofovir-disoproxilu než ve skupině léčené aktivní kontrolou (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 245 mg mělo HIV, který vykazoval K65R, osm pacientů, u 7 z nich se objevila v průběhu prvních 48 týdnů léčby a u posledního v 96. týdnu. Až do 144. týdne žádný další vznik K65R nebyl pozorován. U jednoho pacienta ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem se u viru vyvinula substituce K70E. Podle genotypové ani fenotypové analýzy nebyly žádné jiné cesty vzniku rezistence na tenofovir prokázány.

Údaje vztahující se k HBV

Antivirová aktivita proti HBV in vitro: antivirová aktivita tenofoviru proti HBV *in vitro* byla hodnocena na buněčné linii HepG2 2.2.15. Hodnoty EC₅₀ pro tenofovir se pohybovaly v rozsahu 0,14 až 1,5 μmol/l s hodnotami CC₅₀ (50% cytotoxická koncentrace) > 100 μmol/l.

Rezistence: nebyly identifikovány žádné mutace HBV spojené s rezistencí vůči tenofovir-disoproxilu (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Při pokusech na buněčných liniích kmene HBV exprimující mutace rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistencí vůči 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 vůči adefoviru vykazovaly

citlivost vůči tenofoviru v rozsahu 2,9 až 10násobku citlivosti divokého typu viru. Viry obsahující mutaci rtA181T zůstaly citlivé vůči tenofoviru s hodnotami EC50 rovnými 1,5 násobku citlivosti divokého typu viru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Důkaz přínosu tenofovir-disoproxil 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 představovali dosud neléčené pacienty, pacienty již léčené lamivudinem, pacienty již léčené adefovir-dipivoxilem a pacienty s výchozí mutací spojenou s rezistencí vůči 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 dvojité zaslepených studií 3. fáze, srovnávajících tenofovir-disoproxil s adefovir-dipivoxilem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater jsou uvedeny v Tabulce 3 dále. 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 HBeAg pozitivních pacientů.

V obou těchto studiích byl tenofovir-disoproxil významně účinnější než adefovir-dipivoxil v případě primárního kritéria hodnocení účinnosti spočívajícího v 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 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 dále).

Ve 48. týdnu studie GS-US-174-0103 byl ve skupině s tenofovir-disoproxilem významně větší podíl pacientů s normalizovanou ALT a pacientů, u kterých došlo k vymizení HBsAg, než ve skupině s adefovir-dipivoxilem (viz Tabulka 3 dále).

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

Parametr	Studie 174-0102 (pacienti HBeAg negativní)		Studie 174-0103 (pacienti HBeAg pozitivní)	
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Kompletní odpověď ^a (%)	71*	49	67*	12
Histologie Histologická odpověď ^b (%)	72	69	74	68
Medián snížení výchozích hodnot HBV DNA ^c	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

(log ₁₀ kopií/ml)				
HBV DNA (%)				
< 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%)				
Normalizovaná ALT ^d	76	77	68*	54
Sérologie (%)				
Ztráta/sérokonverze HBeAg	n/a	n/a	22/21	18/18
Ztráta/sérokonverze HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Hodnota p- versus adefovir-dipivoxil < 0,05.

^a Úplná odpověď definovaná jako hladiny HBV DNA < 400 kopií/ml a zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre o nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

^b Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre o nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

^c Medián změny výchozích hodnot HBV DNA pouze odráží rozdíl mezi výchozími hodnotami HBV DNA a detekčním limitem (LOD) stanovení.

^d Populace použitá k analýze normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s výchozími hodnotami ALT nad ULN.

n/a = neuplatňuje se.

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

Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla při kombinaci studií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 u pacientů již léčených nukleosidy (n = 51) a pacientů dosud neléčených nukleosidy (n = 375) a u pacientů s výchozí normální ALT (n = 21) a abnormální ALT (n = 405) srovnatelná. 49 z 51 pacientů již léčených nukleosidy bylo dříve léčeno lamivudinem. 73 % pacientů již léčených nukleosidy a 69 % pacientů nukleosidy dosud neléčených 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 výchozí normální ALT a 88 % pacientů s výchozí abnormální ALT 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 přerušeni léčby na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem. Ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 pokračovalo do 240. týdne 81 %, resp. 70 % pacientů. V 96., 144., 192., 240., 288 a 384. týdnu virová suprese, biochemické a sérologické odpovědi při pokračující léčbě tenofovir-disoproxilem (viz Tabulky 4 a 5 dále) přetrvávaly.

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

Parametr ^a	Studie 174-0102 (HBeAg negativní)											
	Tenofovir-disoproxil 245 mg						Adefovir-dipivoxil 10 mg přechod na tenofovir-disoproxil 245 mg					
	n = 250						n = 125					
Týden	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%)												
Ztráta/sérokonverze HBeAg	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Ztráta/sérokonverze HBsAg	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – Long Term Evaluation) - do jmenovatele jsou zahrnuti pacienti, kteří studii nedokončili před 384. týdnem z důvodu kritéria hodnocení definovaného protokolem, i pacienti, kteří 384 týdnů léčby dokončili.

^b 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 48 týdnů otevřeného podávání.

^c 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 48 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^d Populace použitá k analýze normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s výchozími hodnotami ALT nad ULN.

^e 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 96 týdnů otevřeného podávání.

^f 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 96 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^g 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 144 týdnů otevřeného podávání.

^h 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 144 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

ⁱ 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 192 týdnů otevřeného podávání.

^j 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 192 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^k Jeden pacient v této skupině se poprvé stal HBsAg negativním při návštěvě ve 240. týdnu a v době uzavírání dat ve studii pokračoval. Vymizení HBsAg u něj bylo s konečnou platností potvrzeno při následující návštěvě.

^l 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 240 týdnů otevřeného podávání.

^m 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 240 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

ⁿ Uvedená čísla jsou kumulativními procenty založenými na Kaplan-Meierově analýze, která vylučuje údaje získané po přidání emtricitabinu k tenofovir-disoproxilu v otevřené fázi (KM-tenofovir-disoproxil).

^o 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 336 týdnů otevřeného podávání.

^p 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 336 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproksilu.
n/a = neuplatňuje se.

Tabulka 5: parametry účinnosti u kompenzovaných HBeAg pozitivních pacientů v 96., 144., 192., 240., 288 a 384. týdnu otevřené léčby

Parametr ^a	Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní)											
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir-dipivoxil 10 mg přechod na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 90					
Týden	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sérologie (%) Ztráta HBeAg / sérokonceze	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 HBsAg / sérokonceze	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Založeno na algoritmu dlouhodobého hodnocení (analýza LTE – Long Term Evaluation) - do jmenovatele jsou zahrnuti pacienti, kteří studii nedokončili před 384. týdnem z důvodu kritéria hodnocení definovaného protokolem, i pacienti, kteří 384 týdnů léčby dokončili.

^b 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 48 týdny otevřeného podávání.

^c 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 48 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^d Populace použitá k analýze normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s výchozími hodnotami ALT nad ULN.

^e 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 96 týdny otevřeného podávání.

^f 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 96 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^g Uvedená čísla jsou kumulativními procenty založenými na Kaplan-Meierově analýze, která zahrnuje údaje získané po přidání emtricitabinu k tenofovir-disoproxilu v otevřené fázi (KM-ITT).

^h 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 144 týdny otevřeného podávání.

ⁱ 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 144 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^j 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 192 týdny otevřeného podávání.

^k 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 192 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^l Uvedená čísla jsou kumulativními procenty založenými na Kaplan-Meierově analýze, která vylučuje údaje získané po přidání emtricitabinu k tenofovir-disoproxilu v otevřené fázi (KM-tenofovir-disoproxil).

^m 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 240 týdny otevřeného podávání.

ⁿ 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 240 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

^o 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, následováno 336 týdny otevřeného podávání.

^p 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, následováno 336 týdny otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

U 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 dále). 95 % (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 až 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)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní)	
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg přechod na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir-disoproxil 245 mg) n = 176 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg přechod na tenofovir-disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologická odpověď ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

^b Zlepšení Knodellova nekrozánětového skóre nejméně 2 body bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy.

^c 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání tenofovir-disoproxilu, po kterém následovalo až 192 týdnů otevřeného podávání.

^d 48 týdnů dvojité zaslepeného podávání adefovir-dipivoxilu, po kterém následovalo až 192 týdnů otevřeného podávání tenofovir-disoproxilu.

Zkušenosti u pacientů současně infikovaných HIV, kteří dříve užívali lamivudin

V randomizované, 48týdenní, dvojité 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 log₁₀ kopií/ml (n = 27). Léčba tenofovir-disoproxilem 245 mg byla u pacientů, pro něž byly dostupné údaje za 48 týdnů, spojena se průměrnou hodnotou změny sérové HBV DNA -5,74 log₁₀ kopií/ml (n = 18) vůči výchozímu stavu. Navíc mělo 61 % pacientů ve 48. týdnu normální ALT.

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 byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii (studie GS-US-174-0106) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních dospělých pacientů s trvalou viremii (HBV DNA ≥ 1 000 kopií/ml), zatímco 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-disoproxilem 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 tenofovir-disoproxilem ($p = 0,672$). Navíc mělo 55 % (29/53) pacientů léčených tenofovir-disoproxilem nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [< 29 IU/ml]; kvantifikační limit testu na HBV COBAS TaqMan firmy Roche) oproti 60 % (31/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem ($p = 0,504$). 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 tenofovir-disoproxilem. Dlouhodobé studie hodnotící přínos/riziko dvojité terapie emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem 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, dvojité zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxilu ($n = 45$), emtricitabinu s tenofovir-disoproxilem ($n = 45$) a entekaviru ($n = 22$) u pacientů s dekompenzovanou chorobou jater. Ve skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxilem měli pacienti ve výchozím stavu průměrnou hodnotu skóre CPT 7,2, průměrnou hodnotu počtu HBV DNA 5,8 \log_{10} kopií/ml a průměrnou hodnotu sérových hladin ALT 61 U/l. 42 % (19/45) pacientů bylo již dříve léčeno lamivudinem po dobu nejméně 6 měsíců, 20 % (9/45) pacientů bylo již dříve léčeno adefovir-dipivoxilem a 9 ze 45 pacientů (20 %) mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxilu. Koprimarym kritériem hodnocení bezpečnosti bylo přerušeni léčby z důvodu nežádoucího účinku a potvrzené zvýšení sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl nebo potvrzená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

U pacientů se skóre CPT ≤ 9 dosáhlo po 48 týdnech léčby 74 % (29/39) pacientů z léčené skupiny s tenofovir-disoproxilem a 94 % (33/35) s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem hodnotu HBV DNA < 400 kopií/ml.

Obecně však jsou údaje odvozené z této studie velmi omezené k tomu, aby bylo možné vyvodit definitivní závěry ohledně srovnání emtricitabinu podávaného spolu s tenofovir-disoproxilem se samotným tenofovir-disoproxilem (viz Tabulka 7 dále).

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

	Study 174-0108		
Parametr	Tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg nebo 1 mg) (n = 22)
Selhání snášenlivosti (trvalé vysazení hodnoceného léčiva v důsledku nežádoucího účinku, který se objevil během léčby) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrzené zvýšení výchozích hodnot sérového kreatininu o ≥ 0,5 mg/dl nebo potvrzené hladiny sérového fosfátu < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopií/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normální ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Pokles výchozích hodnot CPT o ≥ 2 body n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Průměrná hodnota změny výchozích hodnot skóre CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Průměrná hodnota změny výchozích hodnot skóre MELD	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-hodnota porovnávací skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 0,622,

^b ^a p-hodnota porovnávací 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 ve 168. týdnu 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.

Zkušenosti u pacientů s HBV rezistentní na lamivudin v 240. týdnu (studie GS-US-174-0121) Účinnost a bezpečnost 245 mg tenofovir-disoproxilu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené studii (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních pacientů (n = 280) s kompenzovaným onemocněním jater, viremii (HBV DNA \geq 1 000 IU/ml) a genotypovými důkazy rezistence na lamivudin (rtM204I/V +/- rL180M). Pouze pět pacientů mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči adefoviru. 141 dospělých pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny s tenofovir-disoproxilem a 139 pacientů do léčebné skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem. Výchozí demografické parametry byly u obou léčených skupin podobné: ve výchozím stavu bylo 52,5 % pacientů HBeAg negativních, 47,5 % bylo HBeAg pozitivních, průměrná hodnota HBV DNA byla 6,5 log₁₀ 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 léčené tenofovir-disoproxilem došlo do 240. týdne u 16 ze 65 pacientů (25 %) k vymizení HBeAg a u 8 ze 65 pacientů (11 %) došlo k sérokonverzi anti-HBe. Z HBeAg pozitivních pacientů randomizovaných do skupiny léčené emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem došlo do 240. týdne u 13 ze 68 pacientů (19 %) k vymizení HBeAg a u 7 ze 68 pacientů (10 %) došlo k sérokonverzi anti-HBe. U dvou subjektů randomizovaných do skupiny léčené tenofovir-disoproxilem došlo do 240. týdne k vymizení HBsAg, ale nedošlo k žádné sérokonverzi anti-HBs. U pěti subjektů randomizovaných do skupiny léčené emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo k vymizení HBsAg, přičemž u 2 z těchto 5 subjektů došlo k sérokonverzi naanti-HBs.

Klinická rezistence

426 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 176) pacientů původně randomizovaných ke dvojitě zaslepené léčbě tenofovir-disoproxilem, kteří následně přešli na léčbu tenofovir-disoproxilem v otevřeném uspořádání bylo hodnoceno na genotypové změny v polymeráze HBV vůči výchozímu stavu. Genotypové testování provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnu (n = 39), v 96. týdnu (n = 24), ve 144. týdnu (n = 6), ve 192. týdnu (n = 5), ve 240. týdnu (n = 4), ve 288. týdnu (n = 6) a ve 384. týdnu (n=2) monoterapie tenofovir-disoproxilem prokázalo, že nedošlo k vývoji žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

215 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 90) pacientů původně randomizovaných ke dvojitě zaslepené léčbě adefovir-dipivoxilem, kteří následně přešli na léčbu tenofovir-disoproxilem v otevřeném uspořádání bylo hodnoceno na genotypové změny v polymeráze HBV vůči výchozímu stavu. Genotypové testování provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnu (n = 16), v 96. týdnu (n = 5), ve 144. týdnu (n = 1), ve 192. týdnu (n = 2), ve 240. týdnu (n = 1), ve 288. týdnu (n = 1) a ve 384. týdnu (n=2) monoterapie tenofovir-disoproxilem prokázalo, že nedošlo k vývoji 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 vůči lamivudin u nebo adefovir-dipivoxilu ve výchozím stavu) tenofovir-disoproxil po dobu až 168 týdnů. Genotypové údaje izolátů HBV ve výchozím stavu a během léčby byly ve 48. týdnu k dispozici u 6 z 8 pacientů s hodnotou HBV DNA > 400 kopií/ml. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxil. Po 48. týdnu byla u 5 subjektů ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem provedena genotypová analýza. U žádného subjektu nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin spojená s rezistencí vůči tenofovir-disoproxil.

Ve studii GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientů se substitucemi spojenými s rezistencí vůči lamivudin ve výchozím stavu tenofovir-disoproxil po dobu až 240 týdnů. Dohromady zde byli 4 pacienti, u kterých v posledním časovém bodě léčby tenofovir-disoproxilem došlo k viremické epizodě (HBV DNA > 400 kopií/ml). V této skupině byly 2 pacientů k dispozici údaje o sekvenci izolátů HBV jak ve výchozím stavu, tak během léčby. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxil.

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

V pediatrické studii (GS-US-174-0144) byly k dispozici genotypové údaje ze spárovaných izolátů HBV od pacientů, kteří dostávali zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem, 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-disoproxilem ze zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem (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-disoproxil.

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-disoproxil 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-disoproxilem nebo placebo, bylo průměrné výchozí BMD Z-skóre bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí BMD Z-skóre celého těla -0,866 a -0,584.

Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojitě zaslepené fáze) byly -0,215 a -0,165 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro BMD Z-skóre 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-disoproxil pokleslo BMD Z-skóre bederní páteře o -0,341 a BMD Z-skóre 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-disoproxilem (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-disoproxilem nebo stavudinem nebo zidovudinem, bylo průměrné výchozí BMD Z-skóre bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí BMD Z-skóre celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byli 0,032 a 0,087 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro BMD Z-skóre 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-disoproxil-fumarátem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. BMD Z-skóre pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxilem po dobu 96 týdnů. Hodnoty BMD Z-skóre nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem 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-disoproxilem ukončili (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů).

Chronická hepatitida B: ve studii GS-US-174-0115 dostávalo po dobu 72 týdnů 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). Pacienti nesměli být dosud léčeni tenofovir-disoproxilem, ale mohli být již léčeni režimy založenými na interferonu (> 6 měsíců před screeningem) nebo jakoukoli jinou perorální anti-HBV nukleosidovou/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. 74 % 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 nukleos(t)idy (n = 20) a u pacientů již léčených nukleos(t)idy (n = 32), včetně pacientů rezistentních na lamivudin (n = 6). 95 % pacientů dosud neléčených nukleos(t)idy, 84 % pacientů již léčených nukleos(t)idy a 83 % pacientů rezistentních na lamivudin dosáhlo v 72. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. 31 z 32 pacientů již léčených nukleos(t)idy 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. 75 % (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-disoproxilem a následně otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina tenofovir-disoproxil – tenofovir-disoproxil): 86,5 % (45/52) pacientů ve skupině tenofovir-disoproxil – 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 PLB-tenofovir-disoproxil): 74,1 % (40/54) pacientů ve skupině PLB-tenofovir-disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Poměr pacientů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupině tenofovir-disoproxil – 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-disoproxil – tenofovir-disoproxil a PLB-tenofovir-disoproxil (37,5 %, resp. 41,7 %) zaznamenalo do 192. týdne sérokonverzi k anti-HBs.

Tabulka 8: Údaje o kostní hustotě (BMD) ze studie GS-US-174-0115 v týdnu 72 a 192:

	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 bederní páteře (SD) ^a	-0.42 (0,762)	-0.26 (0,806)	-0.49 (0,852)	-0.23 (0,893)	-0.37 (0,946)	-0.44 (0,920)
Průměrná změna oproti Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie ^a	n/a	n/a	-0.06 (0,320)	0.10 (0,378)	0.02 (0,548)	-0.10 (0,543)
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD)	-0.19 (1,110)	-0.23 (0,859)	-0.36 (1,077)	-0.12 (0,916)	-0.38 (0,934)	-0.42 (0,942)
Průměrná změna oproti Z-skóre BMD celého těla (SD) na začátku	n/a	n/a	-0.16 (0,355)	0.09 (0,349)	-0.16 (0,521)	-0.19 (0,504)

studie ^a						
Alespoň 6% pokles BMD bederní páteře ^b	n/a	n/a	1,9% (1 pacient)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Alespoň 6% pokles BMD celého těla ^b	n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9% (1 pacient)
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	n/a	n/a	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	n/a	n/a	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/a = neuplatňuje se.

^a Z-skóre BMD neupravené podle výšky a tělesné hmotnosti

^b 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 > 105 kopií/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) a ALT > 1,5násobek horní hranice normy (ULN, 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 (obojí 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 %).

Po nejméně 48 týdnech zaslepené randomizované léčby mohl každý subjekt přejít na odslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem až do 192. týdne. Po 48. týdnu byla udržována virologická suprese u těch subjektů, které dostávaly dvojité zaslepený tenofovir-disoproxil následovaný otevřeným tenofovir-

disoproxilem (skupina TDF-TDF): 83,3 % (50/60) subjektů ve skupině TDF-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml (69 IU/ml) ve 192. týdnu. Mezi subjekty, které dostávaly placebo během dvojité zaslepeného období, podíl subjektů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl po podstoupení léčby otevřeným TDF (skupina PLB-TDF): 62,1 % (18/29) subjektů ve skupině PLB-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml ve 192. týdnu. Podíl subjektů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF byl 79,3 %, respektive 59,3 % (na základě kritérií stanovených centrální laboratoří). Podobná procenta u subjektů ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF (33,9 %, resp. 34,5 %) vykazovala sérokonverzi HBeAg do 192. týdne. Žádné subjekty v žádné z léčebných skupin nevykazovaly sérokonverzi HBsAg ve 192. týdnu. Míry odpovědi na léčbu tenofovir-disoproxilem ve 192. týdnu byly zachovány u všech genotypů A, B a C (80-100 %) ve skupině TDF-TDF. Ve 192. týdnu byla přesto pozorována nižší míra odpovědi u subjektů s infekcí genotypem D (77 %), ale se zlepšením v porovnání s výsledky ve 48. týdnu (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. týdnu a ve 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 (1,234)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie	NA	NA	-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	NA	NA	-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 ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativní	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %

incidence poklesu $\geq 4\%$ od počátku studie u BMD celého těla ^a						
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = neuplatňuje se

^a Žádné další subjekty neměly pokles $\geq 4\%$ BMD po 48. týdnu

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tenofovir-disoproxilem 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 ve vodě 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 opakovaných dávek tenofovir-disoproxilu s jídlem pacientům infikovaným HIV byly průměrné hodnoty (koeficient variance v %) výsledné hodnoty C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ a C_{min} tenofoviru 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml a 64,4 (39,4 %) ng/ml, v uvedeném pořadí. Maximální koncentrace tenofoviru jsou pozorovány v séru během jedné hodiny po podání nalačno a během dvou hodin, pokud se užije 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 o 14 %. Po první dávce tenofovir-disoproxilu pacientům po jídle se medián C_{max} v séru pohyboval v rozmezí od 213 do 375 ng/ml. Nicméně podávání tenofovir-disoproxilu spolu s lehkým jídlem nemělo na farmakokinetiku tenofoviru významný vliv.

Distribuce

Distribuční objem tenofoviru v ustáleném stavu 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 tenofoviru na plazmatické nebo sérové proteiny byla *in vitro* nižší 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 koncentrace pozorované *in vivo*, tenofovir *in vitro* neinhiboval metabolismus léku zprostředkovaný některou z hlavních lidských izoform CYP450, které se účastní biotransformací léčiv (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 nebo CYP1A1/2). Tenofovir-disoproxil v koncentraci 100 $\mu\text{mol/l}$ neměl žádný účinek na žádnou z izoform CYP450, s výjimkou CYP1A1/2, kde byla pozorovaná malá (6%), ale statisticky významná redukce metabolismu substrátu CYP1A1/2. Na základě 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, přičemž po intravenózním podání se močí eliminuje přibližně 70 až 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 překračuje rychlost glomerulární filtrace. To naznačuje, že důležitou součástí eliminace tenofoviru je aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání je terminální poločas tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Studie odhalily, že aktivní tubulární sekrece tenofoviru probíhá tak, že 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 u starších lidí (ve věku nad 65 let) nebyly prováděny.

Pohlaví

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

Etnický původ

Farmakokinetika nebyla u různých etnických skupin specificky studována.

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 ≥ 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-disoproxilu 245 mg byla podobná expozičním u dospělých užívajících dávku tenofovir-disoproxilu 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-disoproxilu 245 mg byla podobná expozičním u dospělých užívajících dávku tenofovir-disoproxilu 245 mg jednou denně.

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

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

Poruchy funkce ledvin

Farmakokinetické parametry tenofoviru byly stanoveny po podání jednorázové dávky tenofovir-disoproxilu 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 až 79 ml/min; středně těžká při CrCl = 30 až 49 ml/min a těžká při CrCl = 10 až 29 ml/min). V porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin je průměrná hodnota (koeficient variace 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, s prodlouženým intervalem mezi dávkami, by u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin měla vést k vyšším maximálním plazmatickým koncentracím a nižším hodnotám C_{min} . Klinické důsledky tohoto jevu nejsou známy.

U hemodialyzovaných pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD), (CrCl < 10 ml/min) podstatně stoupla koncentrace tenofoviru mezi dialýzami, 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-disoproxilu 245 mg u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min nebo u dialyzovaných pacientů s ESRD upravil (viz bod 4.2).

Farmakokinetika tenofoviru u nehemodialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min a u pacientů s ESRD s peritoneální dialýzou nebo s jinými formami dialýzy nebyla hodnocena.

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

Poruchy funkce jater

Dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxilu. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není úprava dávkování nutná. Průměrné hodnoty (koeficient variance v %) 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.

Intracelulární 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 žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily. Poznatky ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici a pravděpodobně důležité pro klinické použití zahrnují renální a kostní toxicitu a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížená hustota kostních minerálů (BMD), (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při ≥ 5 násobných expozicích u pediatrických nebo dospělých pacientů. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání (≥ 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 vykázaly 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 pouze nízkou incidenci duodenálních tumorů v případě extrémně vysokých dávek u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro člověka.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Krospovidon (typ B)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření lahvičky: 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1) Protlačovací jednodávkový OPA-Al-PVC/Al blistr.

Velikosti balení: 30x1, 60x1 a 90x1 potahovaných tablet.

2) Lahvička z bílého, neprůhledného HDPE obsahující nádobku se silikagelovým vysoušedlem a svitky čištěného umělého hedvábi, s bílým, neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení: 30, 60 (2x30) a 90 (3x30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/754/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 4. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024