

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofovirum disoproxilum 245 mg (jako tenofoviri disoproxilium fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 159,196 mg monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé potahované tablety tvaru mandle, o rozměrech 16,9 mm dlouhé a 10,4 mm široké, s vyraženým „H“ na jedné straně a „123“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

HIV-1 infekce

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

U dospělých je důkaz přínosu přípravku Tenofovir disoproxil Accordpharma u infekce HIV-1 založen na výsledcích jedné studie s dosud neléčenými pacienty, včetně pacientů s velkou virovou náloží (> 100 000 kopií/ml) a studiích, kdy byl přípravek Tenofovir disoproxil Accordpharma přidáván k stabilní původní terapii (především trojkombinaci) u pacientů již léčených antiretrovirovými, u kterých došlo k časnému virologickému selhání (< 10 000 kopií/ml, s většinou pacientů, kteří měli < 5 000 kopií/ml).

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

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

Hepatitida B

Tenofovir disoproxil Accordpharma 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).

- s prokázanou přítomností viru hepatitidy B rezistentního na lamivudin (viz body 4.8 a 5.1).
- s dekompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Tenofovir disoproxil Accordpharma jsou indikovány k léčbě chronické hepatitidy B u dospívajících ve věku 12 až <18 let:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

HIV-1 a chronická hepatitida B

Dospělí a dospívající ve věku 12 až 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg

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

K léčbě infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B u dospělých a dospívajících pacientů, u kterých není vhodné podávání pevné lékové formy, je dostupný tenofovir-disoproxil jako granule 33 mg/ml od jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

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

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

Trvání léčby dospělých a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou B

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

U HBeAg pozitivních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat po dobu nejméně 12 měsíců po potvrzení sérokonverze HBe (ztráta HBeAg a HBV DNA s detekcí protilátek proti HBe) ve dvou po sobě odebraných vzorcích séra s odstupem alespoň 3-6 měsíců), nebo do sérokonverze HBs, nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Po přerušení léčby se mají sledovat sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistila jakákoliv pozdější virologický relaps.

U HBeAg negativních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat alespoň do sérokonverze HBs, nebo do evidentní ztráty účinnosti. Ukončení léčby lze rovněž zvážit po dosažení stabilní virologické suprese (tj. po době alespoň 3 let) za předpokladu, že se po přerušení léčby pravidelně kontrolují sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistil jakýkoliv pozdější virologický relaps. V případě prodloužené léčby po dobu více než 2 let se doporučuje pravidelné přehodnocování, aby se potvrdilo, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta ještě vhodné.

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

nedoporučuje.

Pediatrická populace

Tenofovirdisoproxil je rovněž dostupný ve formě granulí k léčbě infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B u pediatrických pacientů ve věku 2 až < 12 let, a jako tablety se slabší silou k léčbě infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B u pediatrických pacientů ve věku 6 < 12 let (viz bod 5.1). Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro tenofovir-disoproxil 33 mg/g granule, 123mg, 163mg a 204mg potahované tablety dostupných od jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxilu u dětí infikovaných HIV-1 nebo u dětí s chronickou hepatitidou B mladších než 2 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Vynechaná dávka

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

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

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 je eliminován renální exkrecí a expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Dospělí

O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxilu 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 doporučuje podávat sníženou denní dávku. Tenofovir disoproxil Accordpharma je k dispozici pouze jako 245mg potahované tablety. Další vhodné formulace přípravku mohou být k dispozici.

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

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

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

Není-li podání nižší dávky možné, lze použít prodloužené dávkové intervaly s použitím 245mg potahovaných tablet. Podávání 245 mg tenofovir-disoproxilů každých 48 hodin může být použito na základě modelování farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou u HIV negativních jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm poruchy funkce ledvin, včetně renálního onemocnění v terminálním stadiu vyžadujícího hemodialýzu, ale nebylo potvrzeno v klinických studiích. 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 hemodialyzovaných pacientů
Odpovídající úpravy dávky nelze aplikovat kvůli nedostatku alternativních sil ve formě tablet, proto se nepoužívá u této skupiny pacientů. Není-li k dispozici žádná alternativní léčba, mohou být prodloužené intervaly dávek s použitím 245mg potahovaných tablet užívány následovně:

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Poruchy funkce jater

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

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

Způsob podání

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

Ve výjimečných případech u pacientů s polykacími obtížemi může být tablet přípravku Tenofovir disoproxil Accordpharmarozdrceny a poté rozpuštěny v nejméně 100 ml vody, pomerančového džusu nebo hroznové šťávy a okamžitě vypity.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

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

Hepatitida B

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

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

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

Tenofovir disoproxil Accorpharma se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem.

Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Terapie trojkombinací nukleosidů/nukleotidů

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

Účinky na ledviny a kosti u dospělé populace

Účinky na ledviny

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

Sledování funkce ledvin

Před začátkem léčby tenofovir-disoproxilem se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu 2 až 4 týdnech léčby, po 3 měsících léčby a každé 3-6 měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Postup při poruše funkce ledvin

Jsou-li u dospělých pacientů užívajících tenofovir-disoproxil sérové hladiny fosfátů $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace 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 přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Současné podávání a riziko renální toxicity

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

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

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

Tenofovir-disoproxil nebyl klinicky hodnocen u pacientů léčených přípravky, které jsou eliminovány stejnou renální cestou, včetně transportních proteinů - lidských organických aniontových transportérů (*human organic anion transporter, 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-disoproxilu 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-disoproxilu 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-disoproxilem (viz bod 4.8).

Tenofovir-disoproxil může také způsobit snížení kostní hustoty (*bone mineral density, BMD*).

U pacientů infikovaných HIV v kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů, která srovnávala tenofovir-disoproxil se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, byl pozorován malý pokles BMD v celkovém proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Pokles BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami byly významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem ve 144. týdnu. Pokles BMD v celkovém proximálním femuru byly významně vyšší v této skupině až do 96. týdne. Nicméně zvýšené riziko vzniku zlomenin nebo příznaky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů v této studii neprojevily.

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

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

Účinky na ledviny a kosti u pediatrické populace

Dlouhodobé účinky kostní a renální toxicity jsou spojeny s nejasnostmi. Kromě toho není možné plně zjistit reverzibilitu renální toxicity. Proto je doporučen 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 hladiny sérových fosfátů) mají být vyhodnoceny před léčbou a sledovány během léčby stejně jako u dospělých (viz výše).

Postup při poruše funkce ledvin

Jsou-li u pediatrických pacientů užívajících tenofovir-disoproxil potvrzeny hladiny sérových fosfátů < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), má 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). Existuje-li podezření na renální abnormality nebo byly-li zjištěny renální abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Současné podávání s jinými přípravky a riziko renální toxicity

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz výše).

Porucha funkce ledvin

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

Účinky na kosti

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

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

Onemocnění jater

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

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-disoproxilu 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

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

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

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

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

Použití s některými antivirotiky k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-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 potencionálním inhibitem 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 posíleným inhibitorem HIV proteázy mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s tenofovirem-disoproxilem.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a

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

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudin, didanosinu a zidovudinu. Existují údaje 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 udávanými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často pouze 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 a 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 *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu je třeba vyhodnotit a v případě potřeby zahájit příslušnou léčbu.

Při imunitní reaktivaci 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.

Osteonekróza

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

Starší pacienti

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

Pomocné látky

Potahované tablety Tenofovir disoproxil Accordpharma obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Na základě výsledků pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace tenofoviru jsou interakce tenofoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450 málo pravděpodobné.

Současné používání se nedoporučuje

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

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

Didanosin

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

Léčivé přípravky eliminované ledvinami

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

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

Další interakce

Interakce mezi tenofovir-disoproxilem a jinými léčivými přípravky, jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen “↑”, 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 úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně renálních poruch. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Žádné významné účinky na	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by

	farmakokinetické parametry lopinaviru/ritonaviru Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně renálních poruch. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (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 úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně renálních poruch. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).
NRTI		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu vede ke zvýšení systémové expozice didanosinu o 40-60 %.	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 tenofovirem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir-disoproxil nemá být podáván souběžně s adefovir-dipivoxilem (viz bod 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, pokud byl tenofovir-disoproxil podáván společně s entekavirem.
Antivirotika k léčbě hepatitidy C		

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	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Zvýšené koncentrace tenofoviru v plazmě vyplývající ze současného podávání tenofovir-disoproxil, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxilem včetně poruch ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při užívání s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Kombinace má být používána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné alternativy (viz bod 4).
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	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Zvýšené koncentrace tenofoviru v plazmě vyplývající ze současného podávání tenofovir-disoproxil, ledipasviru / sofosbuviru a darunaviru / ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Kombinace má být používána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné alternativy (viz bod 4.4).

	C_{min}: ↑48% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑64% C_{min}: ↑59%	
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓34% C_{min}: ↓34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑79% C_{min}: ↑163%	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s léčbou tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s léčbou tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).

	$C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 91%	
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% $C_{\max}$: ↑ 61% $C_{\min}$: ↑ 115%	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s léčbou tenofovir- disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).
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%	Zvýšené koncentrace tenofoviru v plazmě vyplývající ze současného podávání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru mohou zvýšit nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při užívání sofosbuviru/velpatasviru a přípravku optimalizujícího farmakikinetiku (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.

	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%	Kombinace má být používána s opatrností s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: 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 koncentrace tenofoviru v plazmě vyplývající ze současného podávání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou zvyšovat nežádoucí účinky související s tenofovirem disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při užívání sofosbuviru/velpatasviru a přípravku optimalizujícího farmakikinetiku (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena. Kombinace má být používána s opatrností při častém sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) +	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%	Zvýšené koncentrace tenofoviru v plazmě vyplývající ze současného podávání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a

emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	lopinaviru/ritonaviru mohou zvyšovat nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při užívání sofosbuviru/velpatasviru a přípravku optimalizujícího farmakikinetiku (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena. Kombinace má být používána s opatrností při častém sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46%	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s léčbou tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).

	C _{min} : ↑ 70%	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Očekává se, že současné podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu by mělo snížit plazmatické koncentrace velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirine/ tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44%	Není doporučena úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s léčbou tenofovir-disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Funkce ledvin má být pečlivě sledována (viz bod 4.4).

	C _{min} : ↑ 84%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Zvýšené koncentrace tenofoviru v plazmě vyplyvající ze souběžného podávání tenofovir- disoproxilu, sofosbuviru / velpatasviru /voxilapreviru a darunaviru/ ritonaviru mohou zvýšit nežádoucí účinky související s tenofovir- disoproxilem, včetně poruch renálních funkcí. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s sofosbuvirem/ velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Kombinace má být používána s opatrností častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-isoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)n	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin:	Není třeba upravovat dávku.

	AUC:↔ C _{max} :↔ C _{min} :↔ Tenofovir: AUC:↔ C _{max} :↑25% C _{min} :↔	
--	---	--

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

2 Hlavní metabolit cirkulujícího sofosbuviru.

3 Studie provedená s dodatečným voxilaprevirem v dávce 100 mg k dosažení expozice vexilapreviru očekávané u pacientů infikovaných HCV.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Při současném podávání tenofovir-disoproxil s emtricitabinem, lamivudinem, indinavirem, efavirenzem, nelfinavirem, 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-disoproxil v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

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

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

Kojení

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

Aby nedošlo k přenosu HIV na kojence, doporučuje se ženám s HIV nekojit jejich děti.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

HIV-1 a hepatitida B: U pacientů užívajících tenofovir-disoproxil byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím ke zlomeninám). U pacientů užívajících přípravek Tenofovir disoproxil Accordpharma se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

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

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

Akutní exacerpace 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 postmarketingových zkušenostech. 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 384 týdnů byly v souladu s bezpečnostním profilem tenofovir-disoproxilu. Po úvodním poklesu přibližně o -4,9 ml/min (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) nebo -3,9 ml/min/1,73 m² (podle rovnice stanovené na základě vlivu diety u onemocnění ledvin [modification of diet in renal disease, MDRD]) po prvních 4 týdnech léčby byl každoroční pokles funkcí ledvin oproti výchozí hodnotě, uváděný pro pacienty léčené tenofovir-disoproxilem, - 1,41 ml/min za rok (podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m² za rok (podle rovnice MDRD).

Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním: Bezpečnostní profil tenofovir-disoproxilu u

pacientů s jaterní dekompenzací byl hodnocen v dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studii (GS-US-174-0108), ve které dostávali dospělí pacienti léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo emtricitabinm s tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo entekavirem (n = 22) po dobu 48 týdnů.

Ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem přerušilo 7 % pacientů léčbu z důvodu nežádoucího účinku; u 9 % pacientů se v období do 48. týdne vyskytlo potvrzené zvýšení 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.

Ve 168. týdně se vyskytlo u 16 % (7/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem 4 % (2/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinm podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem 14 % (3/22) ze skupiny s entekavirem selhání snášenlivosti. 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinm podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 9 % (2/22) pacientů ze skupiny s entekavirem mělo potvrzené zvýšení sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl nebo potvrzenou hladinu sérového fosfátu < 2 mg/dl.

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

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

Pacienti s chronickou hepatitidou B rezistentní na lamivudin: V randomizované, dvojité zaslepené studii (GS-US-174-0121), ve které dostávalo 280 pacientů rezistentních na lamivudin léčbu tenofovir-disoproxilem (n=141) nebo emtricitabinm/tenofovir-disoproxilem (n=139) po dobu 240 týdnů, nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky tenofovir-disoproxilu. Nežádoucí účinky, u kterých vzniklo podezření (i pouhá možnost), že souvisí s danou léčbou, jsou uvedeny dále v rozdělení 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 $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s tenofovir-disoproxilem na základě zkušeností z klinických studií a postmarketingových zkušeností

Frekvence	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:	Bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nauzea
Časté:	Bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	Zvýšení hladiny aminotransferáz

Vzácné:	Jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Velmi časté:	Vyrážka
Vzácné:	Angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Méně časté:	Vyrážka, rhabdomyolýza ¹ , svalová slabost ¹
Vzácné:	Osteomalácie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) ^{1,2} , myopatie ¹
Není známo:	Snížení kostní denzity ³
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Méně časté:	Zvýšená hladina kreatininu, proximální renální tubulopatie (včetně Fanconioho 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, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxilu.

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

³ Viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

HIV-1 a hepatitida B: Porucha funkce ledvin

Protože přípravek 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 obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léčivými přípravky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza

U tenofovir-disoproxilu 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 užívatelé konkomitantní medikace, u níž je známo, že způsobuje laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-

disoproxilem, a to včetně fatálních následků.

HIV-1:

Metabolické parametry

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Osteonekróza

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

Hepatitida B:

Exacerbace hepatitidy během léčby

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

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

pacientů infikovaných HBV byla klinicky a laboratorně prokázána exacerbace hepatitidy po přerušení HBV terapie (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

HIV-1

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

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

Osm z 89 pediatrických pacientů (9,0 %) léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352

(střední expozice tenofovir-disoproxil 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 tenofovirdisoproxilem.

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 shodné s účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let infikovaných HBV bylo pozorováno snížení BMD. Z-skóre BMD 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 zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je třeba zvýšené opatrnosti při léčbě starších pacientů tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tenofovir-disoproxil-fumarát je fumarátová sůl proléčiva tenofovir-disoproxilu. Tenofovir-disoproxil je absorbován a konvertován na léčivou látku tenofovir, která je nukleosidovým monofosfátovým (nukleotidovým) analogem. Tenofovir je následně konvertován na aktivní metabolit, tenofovir-difosfát, obligátní terminátor řetězce, působením konstitutivně exprimovaných buněčných enzymů. Tenofovir-difosfát má nitrobuněčný poločas 10 hodin v aktivovaných a 50 hodin v klidových periferních krevních mononukleárech (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenofovir-difosfát inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1 a polymerázu HBV přímou vazebnou kompeticí s přirozeným deoxyribonukleotidovým substrátem a po začlenění do DNA ukončením DNA řetězce. Tenofovir-difosfát je slabý inhibitor buněčné polymerázy 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-1_{IIIB} je 1-6 $\mu\text{mol/l}$ v liniích lymfoidních buněk a 1,1 $\mu\text{mol/l}$ proti izolátům primárního subtypu B HIV-1 v PBMCs. Tenofovir je také aktivní proti HIV-1 subtypům A, C, D, E, F, G a O a proti HIVBaL v primárních monocyttech/makrofázích. Tenofovir vykazuje aktivitu *in vitro* proti HIV-2, s EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ v buňkách MT-4.

Rezistence: *In vitro* a u některých pacientů byly selektovány kmeny HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir a s mutací K65R v reverzní transkriptáze (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Tenofovir-disoproxil nemají užívat pacienti již léčení antiretrovirotiky s kmeny obsahujícími mutaci K65R (viz bod 4.4). Navíc byly tenofovirem selektovány kmeny se substitucí K70E v reverzní transkriptáze HIV-1, což vedlo k nízké hladině snížené citlivosti na tenofovir.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Ve studii GS-99-907 bylo 550 již léčených dospělých pacientů léčeno placebem nebo tenofovir-disoproxilem 245 mg po 24 týdnů. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 427 buněk/mm³, průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 3,4 log₁₀ kopií/ml (78 % pacientů mělo virovou nálož < 5 000

kopii/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 log10 plasmatické HIV-1 RNA (DAVG24) -0,03 log10 kopii/ml pro příjemce placeba a -0,61 log10 kopii/ml pro příjemce tenofovir-disoproxil 245 mg ($p < 0,0001$). Statisticky významný rozdíl ve prospěch tenofovir-disoproxil 245 mg byl vidět u průměrné časově normované změny ve 24. týdnu z výchozího (DAVG24) počtu CD4 (+13 buněk/mm³ u tenofovir-disoproxil 245 mg oproti -11 buněk/mm³ u placeba, p -hodnota = 0,0008).

Antivirová odpověď na tenofovir-disoproxil byla stálá během 48 týdnů (DAVG48 byl -0,57 log10 kopii/ml, poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 nebo 50 kopii/ml byl 41 %, resp. 18 %). Během prvních 48 týdnů vyvinulo mutaci K65R 8 pacientů (2 %), léčených tenofovir-disoproxiem 245 mg.

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná fáze studie GS-99-903, trvající 144 týdnů, vyhodnocovala účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxil 245 mg oproti stavudin, kombinovanému s lamivudinem a efavirenzem, u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirovou terapií. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 279 buněk/mm³, průměrná výchozí plasmatická HIV-1 RNA byla 4,91 log10 kopii/ml, 19 % pacientů mělo symptomatickou HIV-1 infekci a 18 % mělo AIDS. Pacienti byli rozděleni podle výchozí HIV-1 RNA a počtu CD4. 43 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopii/ml a 39 % mělo počet buněk CD4 < 200 buněk/ml.

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

Průměrná změna od výchozího stavu u HIV-1 RNA a počtu CD4 ve 48. týdnu léčby byla podobná u obou léčených skupin (-3,09 a -3,09 log10 kopii/ml; +169 a 167 buněk/mm³ ve skupině tenofovir-disoproxil 245 mg, resp. skupině stavudin). Ve 144. týdnu léčby zůstala průměrná změna od výchozího stavu podobná u obou léčených skupin (-3,07 a -3,03 log10 kopii/ml; +263 a +283 buněk/mm³ ve skupině tenofovir-disoproxil 245 mg, resp. skupině stavudin). Byla pozorována konzistentní odpověď na léčbu tenofovir-disoproxiem 245 mg bez ohledu na výchozí HIV-1 RNA a počet CD4.

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

Údaje vztahující se k HBV

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

Rezistence: Nebyly identifikovány žádné mutace HBV spojené s rezistencí na tenofovir-disoproxil (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Při pokusech na buněčných liniích kmeny HBV obsahující mutace rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistencí na lamivudin a telbivudin 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 na adefovir vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 2,9 až 10násobku citlivosti divokého typu viru. Viry obsahující mutaci rtA181T zůstaly citlivé na tenofoviru s hodnotami EC50 rovnými 1,5násobku 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 zahrnovali dosud neléčené pacienty, pacienty již léčené lamivudinem, pacienty již léčené adefovir-dipivoxilem a pacienty s výchozí mutací spojenou s rezistencí na lamivudin a/nebo adefovir-dipivoxil. 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 níže. Studie G-US-174-0103 byla provedena u 266 (randomizovaných a léčených) HBeAg pozitivních pacientů, zatímco studie GS-US-174-0102 byla provedena u 375 (randomizovaných a léčených) HBeAg negativních a HBeAb pozitivních pacientů.

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

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

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

	Studie 174-102) (pacienti HBeAg negativní)		Studie 174-0103) (pacienti HBeAg pozitivní)	
Parametr	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 HBV DNA oproti výchozí hodnotě^c (log10 kopií/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopií/ml	93*	63	76*	13
(^a < 69 IU/ml)				
ALT (%) Normalizované ALT^d	76	77	68*	54
Sérologie (%)				
HBsAg Ztráta/sérokonverze	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	22/21	18/18
HBsAg Ztráta/sérokonverze	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

^c Střední změna HBV DNA oproti výchozí hodnotě odráží jenom rozdíl mezi výchozí hodnotou HBV DNA a mezí detekce (*limit of detection*, LOD) zkoušky.

^d Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

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

Odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem byla srovnatelná u pacientů již léčených nukleosidy (n = 51) a pacientů dosud neléčených nukleosidy (n = 375) a u pacientů s normální ALT (n = 21) a abnormální ALT (n = 405) ve výchozím stavu při kombinaci studií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103. 49 z 51 pacientů již léčených nukleosidy bylo dříve léčeno lamivudinem. 73 % pacientů již léčených nukleosidy a 69 % pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo kompletní odpovědi na léčbu; 90 % pacientů již léčených nukleosidy a 88 % pacientů dosud neléčených nukleosidy dosáhlo suprese HBV DNA < 400 kopií/ml. Všichni pacienti s normální ALT ve výchozím stavu a 88 % pacientů s abnormální ALT ve výchozím stavu dosáhli suprese HBV DNA < 400 kopií/ml.

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

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

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

	Studie 174-0102 (pacienti HBeAg negativní)											
Parametr ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Týden	96 ^b	114 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	114 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400 kopií/ml (<69IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizova né ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%)												
ztráta/séro - konverze HBeAg	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se	neu - plat - ňuj e se
ztráta/séro - konverze 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) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili 384. týdnů léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

^b 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.

^c 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^d Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

^e 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.

^f 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^g 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.

^h 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

ⁱ 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.

^j 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

^k Jeden pacient v této skupině se stal HBsAg negativní poprvé při návštěvě ve 240. týdnu a pokračoval ve studii v čase jejího uzavření. Nicméně ztráta HBsAg byla u něho potvrzena při následující návštěvě.

^l 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.

^m 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

ⁿ Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-TDF).

^o 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.

^p 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

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

	Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)											
Parametr ^a	Tenofovir -disoproxil 245 mg						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir disoproxil 245 mg					
	n = 176						n = 90					
Týden	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) <400 kopií/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizované ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sérologie												
Ztráta/sérokonverz e HBeAg	26 / 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24 / 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
	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) - Pacienti, kteří přerušili studii před 384. týdnem z důvodu cílového parametru definovaného protokolem, jakož i pacienti, kteří dokončili 384 týdnů léčby, jsou zahrnuti do jmenovatele.

^b 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby.

^c 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 48 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^d Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN ve výchozím stavu.

^e 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby.

^f 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 96 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^g Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy včetně údajů shromážděných po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-ITT).

^h 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby.

ⁱ 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 144 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^j 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby.

^k 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 192 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^l Uvedená čísla jsou kumulativní procenta stanovená pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s vyloučením údajů shromážděných

po přidání emtricitabinu do otevřené léčby tenofovir-disoproxilem (KM-TDF).

^m 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby.

ⁿ 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 240 týdnů otevřené léčby tenofovir- disoproxilem.

^o 48 týdnů dvojité zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené léčby.

^p 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo 336 týdnů otevřené

léčby tenofovir-disoproxilem.

Pro 331 z 489 pacientů, kteří pokračovali ve studiích GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103, byly k dispozici párované údaje z biopsie jater ve výchozím stavu a ve 240. týdnu (viz tabulka 6 níže). 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 5-6) 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 (pacienti HBeAg nenegativní)		Studie 174-0103 (pacienti HBeAg pozitivní)	
	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg 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 vyloučení 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 zaslepené léčby tenofovir-disoproxilem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby.

^d 48 týdnů dvojité zaslepené léčby adefovir-dipivoxilem, po které následovalo až 192 týdnů otevřené léčby tenofovir-disoproxilem.

Zkušenosti u pacientů současně infikovaných HIV, kteří dříve užívali lamivudin

randomizované, 48 týdenní, 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 spojena s průměrnou změnou sérové HBV DNA -5,74 log₁₀ kopií/ml (n = 18) oproti výchozímu stavu u pacientů, pro něž byly dostupné 48 týdenní údaje. Navíc mělo 61 % pacientů normální ALT ve 48. týdnu.

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

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg nebo tenofovir-disoproxilu 245 mg s 200 mg emtricitabinu 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 $\geq$ 1 000 kopií/ml), když užívali adefovir-dipivoxil 10 mg po déle než 24 týdnů. Ve výchozím stavu bylo 57 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny tenofovir-disoproxilu oproti 60 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny emtricitabinu s tenofovir-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]; mez kvantifikace

zkoušky HBV Roche Cobas Taqman) 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 zintenzivnit 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, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost tenofovir-disoproxilu ($n = 45$), emtricitabinu s tenofovir-disoproxilem ($n = 45$) a entekaviru ($n = 22$) u pacientů s jaterní dekompenzací. Ve skupině pacientů léčených tenofovir-disoproxilem měli pacienti ve výchozím stavu průměrnou hodnotu skóre CPT 7,2, průměrný počet HBV DNA 5,8 log₁₀ kopií/ml a průměrné sérové hladiny 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 na lamivudin a/nebo adefovir-dipivoxil. Společné primární cílové parametry bezpečnosti byly přerušení 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 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 po 48 týdnech léčby.

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

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

Parametr	Studie 174-0108		
	Tenofovir-disoproxil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabin 200 mg/tenofovir-disoproxil 245 mg ($n = 45$)	Entekavir (0,5 mg nebo 1 mg) $n = 22$
Selhání snášenlivosti (trvalé přerušení léčby z důvodu nežádoucího účinku, který se objevil během léčby)	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrzené zvýšení sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl oproti výchozímu stavu nebo potvrzená hladina 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 (%)	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Normální hladina ALT			
≥ 2bodové snížení v skóre CPT oproti výchozímu stavu	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Průměrná změna V skóre CPT oproti výchozímu stavu	-0,8	-0,9	-1,3
Průměrná změna ve skóre MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>, Model pro terminální stadium onemocnění jater) oproti výchozímu stavu	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b p-hodnota porovnávající skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 1,000.

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

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

Zkušenosti u pacientů s HBV rezistentní na lamivudin v 240. týdnu (studie GS-US-174-0121)

Účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitivních a HBeAg negativních pacientů (n = 280) s kompenzovaným onemocněním jater, viremii (HBV DNA ≥ 1 000 IU/ml) a genotypovými důkazy rezistence na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Pouze pět pacientů mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí na adefovir. 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 podobné mezi oběma léčebnými skupinami: ve výchozím stavu bylo 52,5 % pacientů HBeAg negativních, 47,5 % bylo HBeAg pozitivních, průměrná hladina HBV DNA byla 6,5 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 s tenofovir-disoproxilem došlo u 16 z 65 pacientů (25%) ke ztrátě HBeAg a u 8 ze 65 pacientů (12 %) došlo k sérokonverzi anti-HBe do 240. týdne. Z pacientů HBeAg pozitivních randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo u 13 z 68 pacientů (19 %) ke ztrátě HBeAg a u 7 z 68 pacientů (10 %) došlo k sérokonverzi anti-HBe do 240. týdne. U dvou pacientů randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg do 240. týdne,

avšak ne k sérokonverzi anti-HBs. U pěti pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinm a tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg, přičemž u 2 z těchto 5 pacientů došlo k sérokonverzi anti-HBs.

Klinická rezistence

426 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 176) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojíte zaslepenou léčbou tenofovir-disoproxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV na výchozím stavu. Genotypové testování bylo provedeno u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 39), v 96. (n = 24), ve 144. (n = 6), ve 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n=6) a 384. (n=2) týdnů monoterapie tenofovir-disoproxilem neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

215 HBeAg negativních (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitivních (GS-US-174-0103, n = 90) pacientů, zpočátku randomizovaných do skupiny s dvojíte zaslepenou léčbou adefovir-dipivoxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV na výchozím stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týdnů monoterapie tenofovir-disoproxilem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

Ve studii GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientů (zahrnujících 9 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí na lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxilu ve výchozím stavu) tenofovir-disoproxil po dobu až 168 týdnů. Genotypové údaje izolátů HBV ve výchozím stavu a během léčby byly k dispozici pro 6 z 8 pacientů s hodnotou HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnů. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí na tenofovir-disoproxil. Po

48. týdnů byla pro 5 pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxilem provedena genotypová analýza. U žádného pacienta nebyla zjištěna substituce aminokyselin související s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

Ve studii GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientů se substitucí spojenou s rezistencí na lamivudinu ve výchozím stavu tenofovir-disoproxil po dobu až 240 týdnů. Celkem u 4 pacientů došlo k viremické epizodě (HBV DNA > 400 kopií/ml) v posledním časovém bodě jejich léčby tenofovir-disoproxilem. Z toho byly k dispozici údaje o sekvenci párovaných izolátů HBV ve výchozím stavu a během léčby byly k dispozici pro 2 z 4 pacientů. U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí na 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 TDF-TDF). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. týdnů (n = 6), v 72. týdnů (n = 5), v 96. týdnů (n = 4), ve 144. týdnů (n = 2) a ve 192. týdnů (n = 3). Padesát čtyři pacientů (včetně 2 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí na lamivudin na začátku studie) dostávalo nejprve léčbu zaslepeným placebem po 72 týdnů a 52/54 pacientů poté pokračovalo léčbou tenofovir-disoproxilem (skupina PLB-TDF). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml v 96. týdnů (n = 17), ve 144. týdnů (n = 7) a ve 192. týdnů (n = 8). U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí na 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, u 9 z 10 pacientů v týdnů 48, kteří měli plazmatickou HBV DNA > 400 kopií/ml. Genotypové údaje z párových výchozích hodnot a z léčby izoláty HBV od pacientů, kteří přešli na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem ze zaslepeného tenofovir-disoproxilu (skupina TDF-TDF) nebo z placeba (skupina PLB-TDF) po nejméně 48 týdnech zaslepené léčby byly k dispozici pro 12 ze 16 pacientů v týdnů 96, pro 4 ze

pacientů v týdnu 144 a pro 4 ze 4 pacientů v týdnu 192, kteří měli v plazmě HBV DNA >400 kopií/ml. U těchto izolátů nebyla zjištěna do 48. 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 placebo. 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 Z-skóre BMD bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,866 a -0,584. Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byly -0,215 a -0,165 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4% úbytek). Z 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovir-disoproxil pokleslo Z-skóre BMD bederní páteře o -0,341 a Z-skóre BMD celého těla o -0,458.

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresí při léčbě režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno buď na náhradu stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-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 Z-skóre BMD bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byli 0,032 a 0,087 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná ve skupině užívající tenofovir-disoproxil i ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině užívající tenofovir-disoproxil oproti skupině užívající stavudin nebo zidovudin nižší. Významný úbytek (> 4%) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxilem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. Z-skóre BMD pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxilem po dobu 96 týdnů. Hodnoty Z-skóre BMD 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 (střední 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 dvojité zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem a následně otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina TDF-TDF): 86,5% (45/52) pacientů ve skupině TDF-TDF mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali po dobu dvojité zaslepené léčby placebo, poměr pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl poté, co zahájili otevřenou léčbu TDF (skupina PLB-TDF): 74,1% (40/54) pacientů ve skupině PLB-TDF mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Poměr pacientů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupině TDF-TDF 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 TDF-TDF a PLB-TDF (37,5 %, resp. 41,7%) zaznamenalo do 192. týdne sérokonverzi k anti-HBs.

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

	Začátek studie		72.týden		192.týden	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
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 studie ^a	n/a	n/a	-0.16 (0,355)	0.09 (0,349)	-0.16 (0,521)	-0.19 (0,504)

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%

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-disoproxilem a ve skupině s placebem podobná. Většina pacientů měla genotyp C (43,8 %) nebo genotyp D (41,6 %) s nižším a podobným výskytem genotypu A a B (oba 6,7 %). Pouze 1 pacient randomizovaný do skupiny s tenofovir-disoproxilem 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 alespoň 48 týdnech zaslepené randomizované léčby mohl každý subjekt přejít na odslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem až do týdne 192. Po 48. týdnu byla virologická suprese udržována u těch, kteří dostávali dvojité zaslepený tenofovir-disoproxil, po němž následoval otevřený tenofovir-disoproxil (Skupina TDF-TDF): 83,3 % (50/60) subjektů ve skupině TDF-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml (69 IU/ml) v týdnu 192. Mezi subjekty, které dostávaly placebo během dvojité zaslepeného období se podíl subjektů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce zvýšil po léčbě otevřeným TDF (skupina PLB-TDF): 62,1 % (18/29) subjektů ve skupině PLB-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml v týdnu 192. Podíl subjektů s normalizací ALT v týdnu 192 ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF byl 79,3 % a 59,3 % (na základě kritérií stanovených centrální laboratoří). Podobné procento subjektů ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF (33,9 % a 34,5 %, v tomto pořadí) vykazovalo sérokonverzi HBeAg do týdne 192. Žádné subjekty v žádné z léčebných skupin nevykazovaly v týdnu 192 k sérokonverzi HBsAg.

Míra léčebné odpovědi na tenofovir-disoproxil ve 192. týdnu byly zachovány pro všechny genotypy A, B a C (80-100 %) ve skupině TDF-TDF. V týdnu 192 je stále pozorována nižší míra odpovědi u subjektů s infekcí genotypu D (77 %), ale se zlepšením ve srovnání s výsledky po 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 v 48. týdnu a 192. týdnu

	Začátek studie		48.týden		192. týden	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Průměrné Z-skóre BMD bederní páteře	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře a (SD) na začátku studie ^a	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD) ^a	-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) ^a na začátku studie ^a	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativní incidence $\geq 4\%$ snížení BMD bederní páteře oproti výchozí hodnotě ^b	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kumulativní incidence $\geq 4\%$ snížení BMD celého těla oproti výchozí hodnotě ^a	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	6,7%	0%	6,7%	0%
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	Neuplatň uje se	Neuplatňu je se	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

^a Žádné další subjekty neměly pokles $> 4\%$ 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 vícenásobných dávek tenofovir-disoproxilu s

jídlem pacientům infikovaným HIV byly průměrné (koeficient odchylky v %) výsledné hodnoty C_{max} , AUC a C_{min} tenofoviru 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml, resp. 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maximální koncentrace tenofoviru jsou pozorovány v séru během jedné hodiny po podání nalačno a během dvou hodin, je-li užito 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 střední C_{max} v séru pohybovala v rozmezí od 213 do 375 ng/ml. Nicméně podávání tenofovir-disoproxilu spolu s lehkým jídlem nemělo významný účinek na farmakokinetiku tenofoviru.

Distribuce

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* menší než 0,7, resp. 7,2% v celém rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Linearita/nelinearita

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

Věk

Farmakokinetické studie nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let). Pohlaví
Omezené údaje o farmakokinetice tenofoviru u žen neindikují žádný větší vliv pohlaví. Etnikum
Farmakokinetika nebyla specificky studována u různých etnických skupin. Pediatrická populace
HIV-1: Farmakokinetika tenofoviru v ustáleném stavu byla vyhodnocena u 8 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností ≥ 35 kg. Průměrné hodnoty ($\pm$ SD) C_{max} a AUC $_{tau}$ jsou $0,38 \pm 0,13$ µg/ml a $3,39 \pm 1,22$ µg·h/ml. Expozice tenofoviru u dospívajících pacientů užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxilu 245 mg byla podobná expozicím 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-disoproxil 245 mg byla podobná expozicím u dospělých užívajících dávky tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně.

Expozice tenofoviru u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až <12 let infikovaných HBV a léčených perorálně tenofovir-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-disoproxil 245 mg.

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

Poruchy funkce ledvin

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

U 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 střední hodnoty C_{max} 1 032 ng/ml a střední hodnoty AUC_{0-48h} 42 857 ng·h/ml.

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

Farmakokinetika tenofoviru nebyla studována u nehemodialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min a u pacientů s ESRD s peritoneální dialýzou nebo s jinými formami dialýzy. Farmakokinetika tenofoviru u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

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-disoproxil. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné (koeficient odchylky v %) hodnoty C_{max} a AUC_{0-∞} tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml, resp. 2 050 (50,8 %) ng·h/ml v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5%) ng·h/ml u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0%) ng·h/ml u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

Nitrobuněčná farmakokinetika

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakologické studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. 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 osteomalácie (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 jen nízký výskyt 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 snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při dávkách toxických pro matku.

Hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al//PVC/Al/OPA jednodávkový blistr obsahuje 30x1 potahovanou tabletu

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

42/291/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 8. 2023