

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tenofovir disoproxil Teva 245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofoviri disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 50,0 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle modré až modré potahované tablety tvaru tobolky, 17 mm dlouhé a 7,5 mm široké, na jedné straně je vyraženo „93“ a na druhé straně „7104“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

HIV-1 infekce

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

U dospělých je důkaz přínosu přípravku Tenofovir disoproxil Teva u HIV-1 infekce založen na výsledcích jedné studie s dosud neléčenými pacienty, včetně pacientů s velkou virovou náloží (> 100 000 kopií/ml) a studiích, kdy byl tenofovir-disoproxil přidáván 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 Teva 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 tenofoviri-disoproxilu k léčbě pacientů s HIV-1 infekcí již léčených antiretrovirovými je nutné založit na testování virové rezistence a/nebo anamnéze léčby jednotlivých pacientů.

Hepatitida B

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou 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-disoproxilu k léčbě HIV nebo k léčbě chronické hepatitidy B je 245 mg (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem.

Tenofovir-disoproxil je rovněž dostupný ve formě granulí 33 mg/g k léčbě infekce HIV-1 a chronické hepatitidy B u dospělých nebo dospívajících, u kterých není vhodné podávání pevné lékové formy.

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

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

Trvání léčby u dospělých a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou B

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

- U HBeAg pozitivních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat po dobu nejméně 6-12 měsíců po potvrzení HBe sérokonverze (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 HBs sérokonverze, 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 virologická recidiva.
- U HBeAg negativních pacientů bez cirhózy se má v léčbě pokračovat alespoň do HBs sérokonverze, nebo do ztráty účinnosti. Ukončení léčby lze rovněž zvážit po dosažení stabilní virologické suprese (tj. po době alespoň 3 let) za předpokladu, že se po přerušení léčby

pravidelně kontrolují sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistil jakýkoliv pozdější virologický relaps. V případě prodloužené léčby po dobu více než 2 let se doporučuje pravidelné přehodnocování, aby se potvrdilo, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta ještě vhodné.

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

Pediatrická populace

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

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

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Teva a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Tenofovir disoproxil Teva s jídlem a vrátit se k normálnímu režimu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tenofovir disoproxil Teva 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 Teva, má užít další tabletu. Jestliže pacient zvrací po více než 1 hodině po užití přípravku Tenofovir disoproxil Teva, 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 a údaje o dlouhodobé bezpečnosti nebyly dosud vyhodnoceny u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min). Tenofovir-disoproxil se proto má používat u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko. Podávání granulí tenofovir-disoproxilu 33 mg/g pro poskytování snížené denní dávky se doporučuje u

dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně hemodialyzovaných pacientů. Podívejte se prosím do souhrnu údajů o přípravku pro granule tenofovir-disoproxil 33 mg/g.

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

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

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

U pacientů, kteří nemohou užívat tenofovir-disoproxil ve formě granulí, je možné použít 245 mg potahované tablety v prodloužených intervalech mezi dávkami. Na základě modelů farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou u HIV negativních jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin vyžadujícího hemodialýzu, se může použít podávání 245 mg tenofovir-disoproxilu každých 48 hodin, které však nebylo v klinických studiích potvrzeno. Proto je třeba u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti

U pacientů, kteří nemohou užívat tenofovir-disoproxil ve formě granulí a pro které není k dispozici alternativní léčba, je možné použít 245mg potahované tablety v následujících prodloužených intervalech mezi dávkami:

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

Hemodialyzovaní pacienti: 245 mg tenofovir-disoproxilu 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 tenofovir-disoproxilu 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 týdenní dávkování při třech hemodialýzách týdně, každá v trvání přibližně čtyři hodiny nebo kumulativní hemodialýze po 12 hodinách.

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce jater

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

Jestliže se přeruší léčba tenofovir-disoproxilem 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 Teva se mají užívat jednou denně, perorálně, s jídlem.

Tenofovir-disoproxil je dostupný rovněž ve formě granulí pro pacienty, pro něž je obtížné polykání potahovaných tablet. Výjimečně však mohou být potahované tablety Tenofovir disoproxil Teva podávány po rozpuštění tablety v nejméně 100 ml vody, pomerančového džusu nebo hroznové šťávy.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 zabráňoval 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 Teva se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid.
- Tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem.

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

Terapie trojicí nukleosidů/nukleotidů

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

Účinky na ledviny a kosti u dospělé populace

Účinky na ledviny

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

Sledování funkce ledvin

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

Postup při renálních abnormalitách

Jsou-li u dospělých pacientů užívajících tenofovir-disoproxil sérové fosfáty $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U dospělých pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo sérové fosfáty klesly pod 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), by se mělo 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 rizikovým faktorem 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 funkce.

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

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

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího 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 nebo s anamnézou zlomenin kostí 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 sérové fosfáty) by měly být vyhodnoceny před léčbou a sledovány během léčby stejně jako u dospělých (viz výše).

Postup při renálních abnormalitách

Jsou-li u pediatrických pacientů užívajících tenofovir-disoproxil potvrzeny hladiny sérových fosfátů < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Existuje-li podezření na renální abnormality nebo byly-li zjištěny renální abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Současné podávání a riziko renální toxicity

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz výše).

Porucha funkce ledvin

Používání tenofovir-disoproxil u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba tenofovir-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

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

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

Onemocnění jater

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

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

Exacerbace hepatitidy

Vzplanutí během léčby: Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a vyznačují se přechodným zvýšením sérové ALT. Po zahájení antivirové terapie může u některých pacientů vzrůst sérová ALT (viz bod 4.8). U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater zpravidla nejsou tyto nárůsty sérové 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 by měli být během léčby pečlivě sledováni.

Vzplanutí 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.

Vzplanutí 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 vůči 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 ALT může být součástí clearance HBV během terapie tenofovirem, viz výše *Exacerbace hepatitidy*.

Použití s některými antiviroty k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxil 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-disoproxil v použití s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s tenofovirem-disoproxilem v kombinaci s posíleným inhibitorem HIV proteázy (např. atazanavirem nebo darunavirem), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruch ledvin. Pacienti užívací 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 stavudinu, 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, hyperlipasémie). 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-disoproxiilem.

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

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

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

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

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

Další interakce

Interakce mezi tenofovir-disoproxilem a jinými léčivými přípravky, jsou uvedeny v Tabulce 1 níže (nárůst je označen “↑”, 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)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir- disoproxil
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirotika		
Inhibitory proteáz		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry lopinaviru/ritonaviru. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Žádné významné účinky na farmakokinetické parametry darunaviru/ritonaviru.	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
NRTI		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu.	Současné podávání tenofovir-disoproxilu 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-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem (viz bod 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání tenofovir-disoproxilu s entekavirem nedošlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.
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-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42%	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	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%	Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/ofosbuvir (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}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem em, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, měla by tato kombinace být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	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 žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirine/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: ↔ C_{max}: ↔	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	C _{min} : ↔ Rilpivirin: 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 žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + 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:	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
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: ↔	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% 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} : ↔	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním 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} : ↔	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	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% 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77%	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	C _{min} : ↑ 121%	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/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}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/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%	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxil, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxil při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny léků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení zahrnující současné podávání s 245 mg tenofovir-disoproxil
	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%	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.

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

² Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

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

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Při současném podávání tenofovir-disoproxil s emtricitabinem, lamivudinem, indinavirem, efavirenzem, nelfinavirem, sachinavirem (podporovaný ritonavirem, „*boosted*“), metadonem, 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 nevyplynuly žádné signály týkající se bezpečnosti.

Kojení

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

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

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

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 Teva se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Klinické studie zaměřené na HIV-1: Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na virus HIV-1 je založeno na zkušenostech ze dvou studií s 653 již léčenými pacienty, kteří užívali tenofovir-disoproxil (n = 443) nebo placebo (n = 210) v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky po 24 týdnů, a také na zkušenostech z dvojitě zaslepené komparativní kontrolované studie, ve které 600 dosud neléčených pacientů dostávalo tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 299) nebo stavudin (n = 301) v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem po 144 týdnů.

Klinické studie zaměřené na hepatitidu B: Hodnocení nežádoucích účinků podle údajů z klinických studií zaměřených na HBV je primárně založeno na zkušenostech ze dvou dvojitě zaslepených komparativních kontrolovaných studií, ve kterých bylo po dobu 48 týdnů léčeno 641 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B a kompenzovaným onemocněním jater tenofovir-disoproxilem 245 mg denně (n = 426) nebo adefovir-dipivoxilem 10 mg denně (n = 215). Nežádoucí účinky pozorované při pokračování léčby po dobu 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 jaterní dekompenzací: Bezpečnostní profil tenofovir-disoproxil u pacientů s jaterní dekompenzací byl hodnocen v dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studii (GS-US-174-0108), ve které dostávali pacienti léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 45) nebo emtricitabinem 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. Po 168 týdnech se vyskytlo selhání snášenlivosti u 16 % (7/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem, 4 % (2/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 14 % (3/22) ze skupiny s entekavirem. 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s tenofovir-disoproxilem, 13 % (6/45) pacientů ze skupiny s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 9 % (2/22) pacientů ze skupiny s entekavirem mělo potvrzené zvýšení 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 emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 14 % (3/22) ve skupině s entekavirem. Míra výskytu hepatocelulárního karcinomu byla 18 % (8/45) ve skupině s tenofovir-disoproxilem, 7 % (3/45) ve skupině s emtricitabinem podávaným spolu s tenofovir-disoproxilem a 9 % (2/22) ve skupině s entekavirem.

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

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

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

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

Četnost	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi časté:	Hypofosfatemie ¹
Méně časté:	Hypokalemie ¹
Vzácné:	Laktátová acidóza
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	Závratě

Časté:	Bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nauzea
Časté:	Bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	Zvýšení hladin aminotransferáz
Vzácné:	Jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Velmi časté:	Vyrážka
Vzácné:	Angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Časté:	snížení kostní hustoty ³
Méně časté:	Rabdomyolýza ¹ , svalová slabost ¹
Vzácné:	Osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) ^{1,2} myopatie ¹
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Méně časté:	Zvýšená hladina kreatininu, proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu),
Vzácné:	Akutní selhání ledvin, selhání ledvin, akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ³ , 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-disoproxil.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

HIV-1 a hepatitida B:

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

HIV-1:

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost 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 je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

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

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. Střední doba do začátku zvyšování ALT byla 8 týdnů, což se normalizovalo během léčby. Ve většině případů to bylo spojeno se snížením virové zátěže o $\geq 2 \log_{10}$ kopií/ml, které předcházelo nebo které provázelo zvýšení ALT. Během léčby se doporučuje pravidelné kontrolování funkce jater (viz bod 4.4).

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

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

Osm z 89 pediatrických pacientů (9,0 %) léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 (střední expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů) ukončilo léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73 m². Tři z těchto pacientů měli klinicky významný pokles odhadované GFR, která se zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem.

Chronická hepatitida B

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na randomizované studii (studie GS-US-174-0115) u 106 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s chronickou hepatitidou B, kteří po dobu 72 týdnů dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54) a na randomizované studii (studie GS-US-174-0144) u 89 pacientů s chronickou hepatitidou B (ve věku 2 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 2 až < 18 let infikovaných HBV bylo pozorováno snížení BMD. BMD Z-skóre pozorované u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem bylo nižší než u pacientů dostávajících placebo (viz body 4.4 a 5.1).

Další zvláštní 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).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin léčených přípravkem Tenofovir disoproxil Teva 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; střední hemodialyzační clearance tenofoviru 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-disoproxil. 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 (EC₅₀) 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 monocitech/makrofázích. Tenofovir vykazuje aktivitu *in vitro* proti HIV-2, s EC50 4,9 µmol/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 by neměli užívat pacienti již léčení antiretrovirotky s kmeny obsahujícími mutaci K65R (viz bod 4.4). Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na tenofovir.

Klinické studie u pacientů již léčených hodnotily anti-HIV aktivitu tenofovir-disoproxilu 245 mg proti kmenům HIV-1 s rezistencí vůči 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 zátěž < 5 000 kopií/ml) a průměrné trvání předchozí HIV léčby bylo 5,4 roku. Výchozí genotypová analýza izolátů HIV od 253 pacientů odhalila, že 94 % pacientů má HIV-1 rezistentní mutace spojené s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, 58 % má mutace spojené s inhibitory proteázy a 48 % má mutace spojené s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy.

Ve 24. týdnu byla průměrná časově normovaná změna z výchozí úrovně log₁₀ plasmatické HIV-1 RNA (DAVG24) -0,03 log₁₀ kopií/ml pro příjemce placebo a -0,61 log₁₀ kopií/ml pro příjemce tenofovir-disoproxilu 245 mg ($p < 0,0001$). Statisticky významný rozdíl ve prospěch tenofovir-disoproxilu 245 mg byl vidět u průměrné časově normované změny ve 24. týdnu z výchozího (DAVG24) počtu CD4 (+13 buněk/mm³ u tenofovir-disoproxilu 245 mg oproti -11 buněk/mm³ u placebo, p -hodnota = 0,0008). Antivirová odpověď na tenofovir-disoproxil byla stálá během 48 týdnů (DAVG48 byl -0,57 log₁₀ kopií/ml, poměr pacientů s HIV-1 RNA pod 400 nebo 50 kopií/ml byl 41 %, resp. 18 %). Během prvních 48 týdnů vyvinulo mutaci K65R 8 pacientů (2 %), léčených tenofovir-disoproxilem 245 mg.

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná fáze studie GS-99-903, trvající 144 týdnů, vyhodnocovala účinnost a bezpečnost tenofovir-disoproxilu 245 mg oproti stavudinu, 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 kopií/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 zátěž > 100 000 kopií/ml a 39 % mělo počet buněk CD4 < 200 buněk/ml.

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

resp. 68 % ve skupině tenofovir-disoproxil 245 mg ve srovnání s 64 %, resp. 63 % ve skupině stavudinu.

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 kopií/ml; +169 a 167 buněk/mm³ ve skupině tenofovir-disoproxil 245 mg, resp. skupině stavudinu). Ve 144. týdnu léčby zůstala průměrná změna od výchozího stavu podobná u obou léčených skupin (-3,07 a -3,03 log₁₀ kopií/ml; +263 a +283 buněk/mm³ ve skupině tenofovir-disoproxil 245 mg, resp. skupině stavudinu). Byla pozorována konzistentní odpověď na léčbu tenofovir-disoproxilem 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 lamivudinu 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 v jeho 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 μmol/l s hodnotami CC₅₀ (50 % cytotoxické koncentrace) > 100 μmol/l.

Rezistence: Nebyly identifikovány žádné mutace HBV spojené s rezistencí vůči tenofovir-disoproxil (viz Klinická účinnost a bezpečnost). Při pokusech na buněčných liniích kmeny HBV obsahující mutace rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistencí vůči lamivudinu a telbivudinu vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,7 až 3,4násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V a rtM250V spojené s rezistencí na entekavir vykazovaly citlivost na tenofovir v rozsahu 0,6 až 6,9násobku citlivosti divokého typu viru. Kmeny HBV obsahující mutace rtA181V a rtN236T spojené s rezistencí vůči adefoviru vykazovaly citlivost vůči tenofoviru v rozsahu 2,9 až 10násobku citlivosti divokého typu viru. Viry obsahující mutaci rtA181T zůstaly citlivé vůči tenofoviru s hodnotami EC₅₀ rovnými 1,5násobku 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 vůči lamivudinu a/nebo adefovir-dipivoxilu. Přínos byl také prokázán na základě histologických odpovědí u pacientů s kompenzovaným onemocněním.

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

Výsledky ze 48 týdnů ze dvou randomizovaných dvojité zaslepených studií 3. fáze, srovnávajících tenofovir-disoproxil s adefovir-dipivoxilem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater jsou uvedeny v tabulce 3 níže. Studie G-US-174-0103 byla provedena u 266 (randomizovaných a

lčených) HBeAg pozitivních pacientů, zatímco studie GS-US-174-0102 byla provedena u 375 (randomizovaných a lčených) HBeAg negativních a HBeAg 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 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)		Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)	
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
Střední snížení HBV DNA oproti výchozí hodnotě^c (log ₁₀ kopií/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopií/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizované ALT ^d	76	77	68*	54
Sérologie (%) HBeAg 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 [< 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-174-0103; 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 léčby

	Studie 174-0102 (HBeAg negativní pacienti)											
Parametr ^a	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 250						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg 245 mg n = 125					
Týden	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^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 (%) Normalizované ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%) HBeAg ztráta/séro- konverze	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-	neu- plat-

HBsAg ztráta/séro- konverze	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se	ňuje se
	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-tenofovir-disoproxil).

^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 léčby

	Studie 174-0103 (HBeAg pozitivní pacienti)											
Parametr ^a	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176						Přechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-disoproxil 245 mg 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 (%)												
HBsAg ztráta/séro- konverze	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg ztráta/séro- konverze	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

33/44

lamivudinem (studie ACTG 5127), byly průměrné hladiny sérové HBV DNA ve výchozím stavu u pacientů randomizovaných do skupiny s tenofoviřem 9,45 log₁₀ kopií/ml (n = 27). Léčba tenofoviř-disoproxiřem 245 mg byla spojena s průměrnou změnou sérové HBV DNA -5,74 log₁₀ kopií/ml (n = 18) vůči výchozímu stavu u pacientů, pro něž byly dostupné 48 týdenní údaje. Navíc mělo 61 % pacientů normální ALT ve 48. týdnu.

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

Účinnost a bezpečnost tenofoviř-disoproxiřu 245 mg nebo tenofoviř-disoproxiřu 245 mg s 200 mg emtricitabinu byla hodnocena v randomizované, dvojitě 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 adefoviř-dipivoxil 10 mg po déle než 24 týdnů. Ve výchozím stavu bylo 57 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny tenofoviř-disoproxiřu oproti 60 % pacientů randomizovaných do léčebné skupiny emtricitabinu s tenofoviř-disoproxiřem dříve léčeno lamivudinem. Celkově vedla léčba tenofoviř-disoproxiřem 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 tenofoviř-disoproxiřem (p = 0,672). Navíc mělo 55 % (29/53) pacientů léčených tenofoviř-disoproxiřem nedetekovatelnou HBV DNA (< 169 kopií/ml [< 29 IU/ml]; mez kvantifikace zkoušky HBV Roche Cobas Taqman) oproti 60 % (31/52) pacientů léčených emtricitabinem a tenofoviř-disoproxiřem (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 tenofoviř-disoproxiřem. Dlouhodobé studie hodnotící přínos/riziko dvojité terapie emtricitabinem a tenofoviř-disoproxiřem u pacientů infikovaných jenom HBV právě probíhají.

Zkušnosti 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 tenofoviř-disoproxiřu (n = 45), emtricitabinu s tenofoviř-disoproxiřem (n = 45) a entekaviru (n = 22) u pacientů s jaterní dekompenzací. Ve skupině pacientů léčených tenofoviř-disoproxiřem 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 adefoviř-dipivoxilem a 9 ze 45 pacientů (20 %) mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči lamivudině a/nebo adefoviř-dipivoxilu. Společné primární cílové parametry bezpečnosti byly přerušeni léčby z důvodu nežádoucího účinku a potvrzené zvýšení sérového kreatininu $\geq$ 0,5 mg/dl nebo potvrzená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

U pacientů se skóre CPT $\leq$ 9 dosáhlo 74 % (29/39) pacientů z léčené skupiny s tenofoviř-disoproxiřem a 94 % (33/35) s emtricitabinem podávaným spolu s tenofoviř-disoproxiřem 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 tenofoviř-disoproxiřem se samotným tenofoviř-disoproxiřem (viz tabulka 7 níže).

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

	Studie 174-0108
--	-----------------

Parametr	Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg nebo 1 mg) n = 22
Selhání snášenlivosti (trvalé přerušení léčby z důvodu nežádoucího účinku který se objevil během léčby) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrzené zvýšení sérového kreatininu ≥ 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 (%) Normální hladina ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2-bodové snížení v skóre CPT oproti výchozímu stavu n (%)	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 porovnávací skupiny kombinované léčby zahrnující tenofovir se skupinou s entekavirem = 0,622,

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

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

Na základě analýzy, při které nedokončení/změna léčby = selhání, dosáhlo 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 vůči lamivudinu 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, viremií (HBV DNA ≥ 1 000 IU/ml) a genotypovými důkazy rezistence vůči lamivudinu (rtM204I/V +/- rtL180M). Pouze pět pacientů mělo ve výchozím stavu mutace spojené s rezistencí vůči adefoviru. 141 dospělých pacientů bylo randomizováno do léčebné

skupiny s tenofovir-disoproxilem a 139 pacientů do léčebné skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem. Výchozí demografické parametry byly 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 anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. Z HBeAg pozitivních pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo u 13 z 68 pacientů (19 %) ke ztrátě HBeAg a u 7 z 68 pacientů (10 %) došlo k anti-HBe sérokonverzi do 240. týdne. U dvou pacientů randomizovaných do skupiny s tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg do 240. Týdne, avšak ne k anti-HBs sérokonverzi. U pěti pacientů randomizovaných do skupiny s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem došlo ke ztrátě HBsAg, přičemž u 2 z těchto 5 pacientů došlo k anti-HBs sérokonverzi.

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 dvojité zaslepenou léčbou tenofovir-disoproxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV vůči výchozímu 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 dvojité zaslepenou léčbou adefovir-dipivoxilem, kteří byli poté převedeni na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem, bylo testováno na genotypové změny v polymeráze HBV vůči výchozímu stavu. Genotypové testování, provedené u všech pacientů s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týdnů monoterapie tenofovir-disoproxilem, neprokázalo vývoj žádných mutací spojených s rezistencí na tenofovir-disoproxil.

Ve studii GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientů (zahrnujících 9 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí vůči 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 vůči tenofovir-disoproxilu. Po 48. týdnů byla pro 5 pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxilem provedena genotypová analýza. U žádného pacienta nebyla zjištěna substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxilu.

Ve studii GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientů se substitucí spojenou s rezistencí vůči lamivudinu na začátku studie 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 vůči tenofovir-disoproxilu.

V pediatrické studii (GS-US-174-0115) nejprve dostávalo 52 pacientů (zahrnujících 6 pacientů s mutacemi spojenými s rezistencí vůči lamivudinu na začátku studie) zaslepenou léčbu tenofovir-disoproxilem po dobu až 72 týdnů a poté přešlo 51/52 pacientů na otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml ve 48. 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 vůči lamivudinu na začátku studie) dostávalo nejprve léčbu zaslepeným placebem po 72 týdnů a 52/54 pacientů poté pokračovalo léčbou tenofovir-disoproxilem (skupina PLB [placebo] - tenofovir-disoproxil). Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů v této skupině s HBV DNA > 400 kopií/ml v 96. týdnů

(n = 17), ve 144. týdnu (n = 7) a ve 192. týdnu (n = 8). U těchto izolátů nebyla zjištěna žádná substituce aminokyselin související s rezistencí vůči tenofovir-disoproxil.

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

Pediatrická populace

HIV-1: V rámci studie GS-US-104-0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxil (n = 45) nebo placebo (n = 42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (*optimised background regimen*, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení studie nebyl na základě plasmatických hladin HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovir-disoproxilu oproti placebu. Přínos se však očekává u dospívající populace na základě extrapolace údajů u dospělých a srovnávacích farmakokinetických údajů (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem nebo placebo, bylo průměrné výchozí BMD Z-skóre bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí BMD Z-skóre celého těla -0,866 a -0,584, v uvedeném pořadí. Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byly -0,215 a -0,165 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro BMD Z-skóre celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4% úbytek). Z 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovir-disoproxilem, pokleslo BMD Z-skóre bederní páteře o -0,341 a BMD Z-skóre celého těla o -0,458.

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

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

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

Chronická hepatitida B: Ve studii GS-US-174-0115 dostávalo 106 HBeAg negativních a HBeAg pozitivních pacientů ve věku 12 až < 18 let s chronickou infekcí HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ kopií/ml, zvýšenými sérovými hladinami ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nebo anamnézou zvýšených sérových hladin

ALT v období uplynulých 24 měsíců] léčbu tenofovir-disoproxilem 245 mg (n = 52) nebo placebo (n = 54) po dobu 72 týdnů. Pacienti nesměli být dosud léčeni tenofovir-disoproxilem ale mohli být již léčeni režimy na základě interferonu (> 6 měsíců před skrínkem) nebo jakoukoli jinou perorální anti-HBV nukleosidovou/nukleotidovou léčbou neobsahující tenofovir-disoproxil (> 16 týdnů před skrínkem). 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 nukleosidy/nukleotidy (n = 20) a u pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy (n = 32), včetně pacientů rezistentních na lamivudin (n = 6). 95 % pacientů dosud neléčených nukleosidy/nukleotidy, 84 % pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy a 83 % pacientů rezistentních na lamivudin dosáhlo v 72. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. 31 z 32 pacientů již léčených nukleosidy/nukleotidy bylo již dříve léčeno lamivudinem. V 72. týdnu mělo 96 % (27/28) imunologicky aktivních pacientů (HBV DNA ≥ 105 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 tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil): 86,5 % (45/52) pacientů ve skupině tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali po dobu dvojité zaslepené léčby placebo, poměr pacientů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl poté, co zahájili otevřenou léčbu tenofovir-disoproxilem (skupina PLB - tenofovir-disoproxil): 74,1 % (40/54) pacientů ve skupině PLB - tenofovir-disoproxil mělo ve 192. týdnu HBV DNA < 400 kopií/ml. Poměr pacientů s normalizací ALT ve 192. týdnu ve skupině tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil byl 75,8 % (25/33) těch, kteří byli HBeAg pozitivní na začátku studie, a 100,0 % (2 ze 2 pacientů) těch, kteří byli na začátku studie HBeAg negativní. Podobné zastoupení pacientů ve skupinách tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil a PLB - tenofovir-disoproxil (37,5 %, resp. 41,7 %) zaznamenalo do 192. týdne sérokonverzi k anti HBe.

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

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

	Začátek studie		72. týden		192. týden	
	Tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil	PLB - tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil -tenofovir-disoproxil	PLB - tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil - tenofovir-disoproxil	PLB - tenofovir-disoproxil
Průměrné Z-skóre BMD bederní páteře (SD) ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD bederní páteře (SD) na začátku studie ^a	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Průměrné Z-skóre BMD celého těla (SD) ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)

Změna oproti průměrnému Z-skóre BMD celého těla (SD) na začátku studie ^a	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Alespoň 6% pokles BMD bederní páteře ^b	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	1,9% (1 pacient)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Alespoň 6% pokles BMD celého těla ^b	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	0%	0%	0%	1,9% (1 pacient)
Průměrný nárůst BMD bederní páteře v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Průměrný nárůst BMD celého těla v %	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

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

^b Primární cílový parametr 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). Ve 48. týdnů 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 ve 48. týdnů normalizovanou hladinu ALT v porovnání s 15 % (4 z 27) ve skupině užívající placebo. 25 % (14 z 56) pacientů ve skupině léčené tenofovi-disoproxilem a 24 % (7 z 29) pacientů ve skupině užívající placebo dosáhlo ve 48. týdnů 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. týdnů 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 (obojí 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. týdnů HBV DNA <400 kopií/ml (69 IU/ml)] s nižší četností odpovědi u pacientů s infekcí genotypem D (55 %).

Po 48. týdnů byla udržována virologická suprese u těch subjektů, které dostávaly dvojité zaslepený tenofovir-disoproxil následovaný otevřeným tenofovir-disoproxilem (skupina TDF-TDF): 83,3 % (50/60) subjektů ve skupině TDF-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml (69 IU/ml) ve 192. týdnů. Mezi subjekty, které dostávaly placebo během dvojité zaslepeného období, podíl subjektů s HBV DNA < 400 kopií/ml prudce vzrostl po podstoupení léčby otevřeným TDF (skupina PLB-TDF): 62,1 % (18/29) subjektů ve skupině PLB-TDF mělo HBV DNA < 400 kopií/ml ve 192. týdnů. Podíl subjektů s normalizací ALT ve 192. týdnů ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF byl 79,3 %, respektive 59,3 % (na

základě kritérií stanovených centrální laboratoří). Podobná procenta u subjektů ve skupinách TDF-TDF a PLB-TDF (33,9 %, resp. 34,5 %) vykazovala sérokonverzi HBeAg do 192. týdne. Žádné subjekty v žádné z léčebných skupin nevykazovaly sérokonverzi HBsAg ve 192. týdnu. Míry odpovědi na léčbu tenofovir-disoproxilem ve 192. týdnu byly zachovány u všech genotypů A, B a C (80-100 %) ve skupině TDF-TDF. Ve 192. týdnu byla přesto pozorována nižší míra odpovědi u subjektů s infekcí genotypem D (77 %), ale se zlepšením v porovnání s výsledky ve 48. týdnu (55 %).

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

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

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tenofovir-disoproxilem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s HIV a chronickou hepatitidou B (informace o použití u dětí 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-disoproxilů pacientům infikovaným HIV se tenofovir-disoproxil rychle absorbuje a konvertuje na tenofovir. Po podání vícenásobných dávek tenofovir-disoproxilů 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-disoproxilů u pacientů nalačno byla přibližně 25%. Podávání tenofovir-disoproxilů 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-disoproxilů pacientům po jídle se střední C_{max} v séru pohybovala v rozmezí od 213 do 375 ng/ml. Nicméně podávání tenofovir-disoproxilů 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-disoproxilů 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 koncentrací 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 pozorována malá (6%), ale statisticky významná redukce metabolismu substrátu CYP1A1/2. Podle těchto údajů není pravděpodobné, že by se objevily klinicky významné interakce tenofovir-disoproxilů 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-disoproxilů 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 $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ a $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Expozice tenofoviru u dospívajících pacientů užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxil 245 mg byla podobná expozicím u dospělých užívajících dávky tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně.

Chronická hepatitida B: Expozice tenofoviru v ustáleném stavu u dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) infikovaných HBV užívajících denně perorální dávku tenofovir-disoproxil 245 mg byla podobná 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 dávce 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně (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.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry tenofoviru byly stanoveny po podání jednorázové dávky tenofovir-disoproxil 245 mg 40 dospělým pacientům neinfikovaným HIV ani HBV s různým stupněm poruch funkce ledvin definovaných podle výchozí clearance kreatininu ($CrCl$), (normální funkce ledvin je při $CrCl > 80$ ml/min; mírná 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 mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Doporučená dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin, s prodlouženým intervalem mezi dávkami, by měla vést k vyšší vrcholové koncentraci plazmy a nižší hodnoty C_{min} u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Klinické důsledky tohoto jevu nejsou známy.

U 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).

Porucha 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 $AUC_{0-\infty}$ tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml, resp. 2 050 (50,8 %) ng·h/ml v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) ng·h/ml u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) ng·h/ml u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

Nitrobenččná farmakokinetika

Bylo zjištěno, že poločas tenofovir-difosfátu v lidských neproliferujících periferních krevních mononukleárech (P BMC) je přibližně 50 hodin, zatímco poločas v buňkách P BMC 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.

Posouzení rizika pro životní prostředí

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry II 85F205009 modrá:
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karmin (E120)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PVdC-Al blister: 1 rok
PVC/PE/PVdC-Al blister: 1 rok
OPA/Al/PVC-Al blister: 1 rok
Lahvička: 2 roky

Obsah HDPE lahvičky má být použit během 60 dní po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PVdC-Al blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

PVC/PE/PVdC-Al blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

OPA/Al/PVC-Al blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC-Al blistry obsahující 30 a 90 tablet.

PVC/PVdC-Al jednodávkové blistry obsahující 30x1 a 90x1 tablet.

PVC/PE/PVdC-Al blistry obsahující 30 a 90 tablet.

PVC/PE/PVdC-Al jednodávkové blistry obsahující 30x1 a 90x1 tablet.

OPA/Al/PVC-Al blistry obsahují 30 a 90 tablet.

OPA/Al/PVC-Al perforované jednodávkové blistry obsahující 30x1 a 90x1 tablet.

Bílá HDPE lahvička s bílým dětským bezpečnostním PP uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem silikagelem obsahující 30 tablet a vícenásobné balení (multipack) obsahující 90 tablet (3 balení po 30).

Bílá HDPE lahvička (tlustostěnná) s bílým dětským bezpečnostním PP uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem silikagelem obsahující 30 tablet a vícenásobné balení (multipack) obsahující 90 tablet (3 balení po 30).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/093/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 5. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 7. 2024