

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Tenofovir Remedica
245 mg

film tableta
INN: tenofovir disoproksil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 245 mg tenofovir disoproksila (što je ekvivalentno 300,6 mg tenofovir disoproksil sukcinat).

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 105 mg laktoze.

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Svijetlo plave film tablete, u obliku badema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija HIV-1 virusom

Tenofovir Remedica je indikovano u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba inficiranih HIV-1 virusom.

Korist lijeka Tenofovir Remedica kod odraslih pacijenata inficiranih HIV-1 virusom zasniva se na rezultatima jedne studije na pacijentima koji ranije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, uključujući pacijente sa visokom koncentracijom virusa (>100.000 kopija/ml) i rezultatima studija u kojima je Tenofovir Remedica bio dodat stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom trojnoj terapiji) kod pacijenata prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima čiji je rani virološki odgovor bio neuspješan (<10.000 kopija/ml, pri čemu je većina pacijenata imala <5.000 kopija/ml).

Tenofovir Remedica je također indiciran za liječenje HIV-1 inficiranih adolescenata sa rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnosti kod kojih je onemogućeno korištenje prve linije agenasa, u dobi od 12 do < 18 godina.

Izbor lijeka Tenofovir Remedica za liječenje pacijenata sa HIV-1 infekcijom koji su već bili liječeni antiretrovirusnom terapijom treba da bude zasnovan na testiranju rezistencije virusa individualno kod svakog pacijenta i/ili razmatranju ranije primjenjivane antiretrovirusne terapije kod pacijenata.

Infekcija hepatitis B virusom

Tenofovir Remedica je indikovano za liječenje hroničnog hepatitisa B kod odraslih pacijenata sa:

- kompenzovanim oboljenjem jetre sa dokazanom aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim vrijednostima serumske alanin-aminotransferaze (ALT) i histološkim nalazom aktivne inflamacije i/ili fibroze (vidjeti dio 5.1)
- dokazanom rezistencijom hepatitis B virusa na lamivudin (vidjeti dio 4.8 i 5.1)
- dekompenzovanim oboljenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Tenofovir Remedica je indiciran u liječenju hroničnog hepatitisa B kod adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina sa:

- komenzovanim oboljenjem jetre sa dokazanom imunološkom aktivnom bolešću, odnosno aktivnom virusnom replikacijom trajno povišenim vrijednostima serumske alanin-aminotransferaze i histološkim

nalazom aktivne inflamacije i/ili fibroze. U pogledu odluke o uvođenju liječenja kod pedijatrijskih bolesnika, vidjeti dijelove 4.2,4.4,4.8 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tenofovir Remedica bi trebao započeti ljekar koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije i/ili infekcije hroničnog hepatitisa B.

Doziranje

HIV-1 i hronični hepatitis B

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg:

Preporučena doza za liječenje HIV infekcije ili hroničnog hepatitisa B je 245 mg (jedna tableta) jedanput dnevno uzeta oralno sa hranom.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika (adolescenata) treba da se temelji na pažljivom razmatranju potreba pojedinog bolesnika, te se trebaju uzeti u obzir trenutne smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući početnu vrijednost histoloških karakteristika. Potrebno je razmotriti koristi dugoročne virusne supresije uz nastavak liječenja nasuprot riziku od produženog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B, te nesigurnosti u pogledu dugoročnog učinka koštane i bubrežne toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Serumski ALT treba biti kontinuirano povišen najmanje 6 mjeseci prije liječenja pedijatrijskih bolesnika s kompenzovanom bolešću jetre usljed HBeAg pozitivnog hroničnog hepatitisa B te najmanje 12 mjeseci kod bolesnika s HBeAg negativnom bolešću.

Trajanje liječenja kod odraslih i adolescentnih bolesnika s hroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje terapije nije poznato. Prekid terapije može se razmatrati u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon potvrde HBe serokonverzije (gubitak HBeAg i HBV DNK sa detekcijom antiHBena na dva uzastopna uzorka seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili dok se ne dogodi HBs serokonverzija ili do gubitka efikasnosti (vidjeti dio 4.4). Treba redovno pratiti serumsku ALT i nivo HBV DNK nakon prekida terapije kako bi se detektovao bilo koji kasni virusološki relaps.

- Kod HBeAg negativnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primjenjivati barem do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza izostanka efikasnosti terapije. Prekid liječenja takođe se može razmotriti nakon što je postignuta stabilna virusna supresija (tj. najmanje 3 godine) pod uslovom da se nivoi serumskog ALT-a i HBV DNK redovno prate nakon prekida liječenja kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps. Kod produžene terapije koja traje preko 2 godine, preporučuje se redovno praćenje kako bi se potvrdilo da nastavak izabrane terapije i dalje odgovara pacijentu.

Kod odraslih bolesnika s dekompenzovanom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tenofovir disoproksila kod djece s infekcijom virusom HIV-1 ili djece s hroničnim hepatitisom B mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Propuštena doza

Ako pacijent propusti dozu Tenofovir Remedica u roku od 12 sati od vremena kada se doza obično uzima, pacijent treba uzeti Tenofovir Remedica sa obrokom što je prije moguće i nastaviti svoj normalan raspored doziranja. Ako pacijent propusti dozu Tenofovir Remedica u roku od više od 12 sati i skoro je vrijeme za sljedeću dozu, pacijent ne treba uzimati propuštenu dozu i jednostavno nastaviti uobičajen raspored doziranja.

Ako pacijent povraća u roku od 1 sata od uzimanja Tenofovir Remedica, treba uzeti drugu tabletu. Ako pacijent povraća nakon što je prošlo više od 1 sata od uzimanja Tenofovir Remedica ne treba uzimati drugu dozu.

Posebne populacije

Stariji

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se dale preporuke za doziranje kod pacijenata starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Bubrežna insuficijencija

Tenofovir se eliminiše renalnim putem i izloženost tenofoviru je povećana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Odrasli

Postoje ograničeni podaci o bezbjednosti i efikasnosti tenofovir disoproksila kod odraslih pacijenata sa umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) i dugotrajna bezbjednost nije ispitivana kod pacijenata sa blagom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 50- 80 ml/min). Iz tih razloga, kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, tenofovir disoproksil treba koristiti samo ukoliko se utvrdi da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike.

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

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja idu u prilog doziranja tenofovir disoproksila od 245 mg jedanput dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega.

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

Može se primjeniti 245 mg tenofovir disoproksila svakih 48 sati na osnovu modelovanja farmakokinetičkih podataka za jednu dozu kod ispitanika koji nisu inficirani virusom HIV niti virusom HBV sa različitim stepenima oštećenja bubrega, uključujući i bubrežno oboljenje terminalnog stadijuma koje zahtjeva hemodijalizu, ali ona nije provjerena u kliničkim ispitivanjima. Zbog ovoga, kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti klinički odgovor na terapiju i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) i pacijenti na hemodijalizi

Adekvatna prilagođavanja doze se ne mogu primjeniti zbog nepostojanja alternativnih jačina tableta, zbog čega se upotreba u ovoj grupi pacijenata ne preporučuje. Ukoliko ne postoji alternativna terapija, produženi dozni intervali se mogu koristiti na sljedeći način:

Teško oštećenje bubrega: 245 mg tenofovir disoproksila se može primjeniti svakih 72 - 96 sati (doziranje dva puta nedjeljno).

Pacijenti na hemodijalizi: 245 mg tenofovir disoproksila se može primjeniti svakih 7 dana nakon završetka postupka hemodijalize*.

Ta prilagođavanja doze u intervalima nisu potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Simulacije ukazuju na to da produženi interval između doza tenofovir disoproksila nije optimalan i da može dovesti do povišene toksičnosti i moguće neadekvatnog odgovora. Zbog toga treba pažljivo pratiti klinički odgovor na terapiju i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Uopšteno vrijedi: doziranje jednom nedjeljno pod pretpostavkom tri sesije hemodijalize nedjeljno, svake trajanja od po 4 sata ili nakon 12 sati hemodijalize kumulativno.

Ne mogu se pružiti preporuke za doziranje kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi sa klirensom kreatinina <10 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Upotreba tenofovir disoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem jetre nisu potrebna prilagođavanja doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Ukoliko se prekine terapija lijekom Tenofovir Remedica kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B sa ili bez koinfekcije HIV-om, ove pacijente treba pažljivo pratiti na pojavu simptoma egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tenofovir Remedica tablete treba uzeti jednom dnevno, oralno sa hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne sastojke ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odjeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uopšteno

Svim pacijentima zaraženim virusom HBV treba ponuditi testiranje na HIV antitijela prije početka terapije tenofovir disoprosilom (vidjeti u daljem tekstu Koinfekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B).

HIV-1

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Hepatitis B

Pacijenti se moraju savjetovati da nije dokazano da je tenofovir disoprosil prevencija od rizika od prenošenja HBV-a drugim osobama preko seksualnog kontakta i kontaminacije krvlju. Mora se nastaviti sa upotrebom odgovarajućih mjera predostrožnosti.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

- Lijek Tenofovir Remedica ne treba primjenjivati sa bilo kojim drugim lijekovima koji sadrže tenofovir disoprosil ili tenofovirafenamid.
- Lijek Tenofovir Remedica također ne treba primjenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.
- Istovremena primjena tenofovir disoprosila i didanozina nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5).

Trojna terapija nukleozidima/nukleotidima

Postoje izvještaji o visokoj stopi virološkog neuspjeha i o nastanku rezistencije u početnim stadijumima kod pacijenata sa HIV-om kada je tenofovir disoprosil bio kombinovan sa lamivudinom i abakavirom, kao i sa lamivudinom i didanozinom po režimu jedanput dnevno.

Uticaj na bubrege i kosti kod odrasle populacije

Uticaj na bubrege

Tenofovir se primarno eliminiše preko bubrega. Prilikom upotrebe tenofovir disoprosila u kliničkoj praksi prijavljene su bubrežna insuficijencija, oštećenje bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se da se klirens kreatinina izračunava kod svih pacijenata prije početka terapije tenofovir disoprosilom, kao i da se bubrežna funkcija (klirens kreatinina i fosfati u serumu) također prate nakon dvije do četiri nedjelje liječenja, te nakon toga svakih tri do šest mjeseci kod bolesnika bez bubrežnih faktora rizika. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik oštećenja bubrega, potrebno je češće praćenje bubrežne funkcije.

Nadzor bubrega

Ukoliko su fosfati u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili ukoliko je klirens kreatinina smanjen na <50 ml/min kod bilo kog odraslog pacijenta koji prima tenofovir disoprosil, bubrežnu funkciju treba ponovo ocijeniti u roku od jedne nedjelje, uključujući mjerenje koncentracija glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Također treba razmotriti prekid terapije tenofovir disoprosilom kod odraslih pacijenata sa padom klirensa kreatinina < 50 ml/min ili smanjenja fosfata u serumu na <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja tenofovir disoprosilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti

Upotrebu tenofovir disoprosila treba izbjegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnog farmaceutskog proizvoda (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira ili interleukina-2). Ukoliko nije moguće izbjeći istovremenu upotrebu tenofovir disoprosila i nefrotoksičnih agenasa, bubrežnu funkciju treba pratiti nedjeljno.

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega kod pacijenata s faktorima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su liječeni tenofovir disoprosilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se tenofovir disoprosil primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Veći rizik od oštećenja funkcije bubrega zabilježen je kod pacijenata koji primaju tenofovir disoprosil u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavinom ili kobicistatom. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega kod tih pacijenata (vidjeti dio 4.5). Kod pacijenata s bubrežnim faktorima rizika treba pažljivo procijeniti istovremenu primjenu tenofovir disoprosila s pojačanim inhibitorom proteaze.

Tenofovir disoproksil nije klinički procjenjen kod pacijenata koji primaju farmaceutske proizvode koji se izlučuju istim putem preko bubrega, uključujući transportne proteine ljudski organski anjonski transporter (hOAT) 1 i 3, ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksični farmaceutski proizvod). Ovi bubrežni transportni proteini mogu biti odgovorni za tubularnu sekreciju i dijelom za eliminaciju tenofovira i cidofovira preko bubrega. Kao posljedica ovoga, farmakokinetika ovih farmaceutskih proizvoda koji se izlučuju istim putem preko bubrega, uključujući transportne proteine hOAT 1 i 3 ili MRP 4 može biti izmjenjena ukoliko se primjenjuju istovremeno. Osim ukoliko je nedvosmisleno neophodno, istovremena upotreba ovih farmaceutskih proizvoda koji se izlučuju putem istog bubrežnog puta se ne preporučuje, ali ukoliko je neizbježna, bubrežnu funkciju treba pratiti nedjeljno (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Renalna sigurnost kod primjene tenofovira je samo proučavana kod veoma ograničenog stepena odraslih pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 ml/min).

Odrasli sa klirensom kreatinina <50 ml/min, uključujući i pacijente na hemodijalizi

Postoje ograničeni podaci o bezbjednosti i efikasnosti primjene tenofovir disoproksila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ovoga, tenofovir disoproksil treba koristiti samo ukoliko se smatra da potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalne rizike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) i kod pacijenata koji zahtjevaju hemodijalizu upotreba tenofovira se ne preporučuje. Ukoliko alternativna terapija nije dostupna, treba prilagoditi dozni interval i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Uticaj na kosti

Abnormalnosti kostiju, poput osteomalacije, koje se mogu manifestovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima i koje mogu retko da doprinose prelomima, mogu biti povezane sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primenom tenofovirdizoproksila (videti odeljak 4.8).

U jednoj kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa HIV infekcijom koja je trajala 144 nedjelje, i u kojoj je poređen tenofovir disoproksil sa stavudinom u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje terapijske grupe zabilježeno je malo smanjenje mineralne gustine kostiju (BMD) kuka i kičme. Smanjenja BMD kičme i promjene koštanih biomarkera u odnosu na početne vrijednosti, bile su značajno veće u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom poslije 144 nedjelje. Smanjenje BMD kuka bilo je značajno veće kod ove grupe do 96. nedjelje. Međutim, tokom ove 144 nedjelje nije bilo povećanog rizika od fraktura ili znakova klinički relevantnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenofovirdisoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Kod pacijenata s osteoporozom i visokim rizikom od preloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja.

Ukoliko se sumnja ili ukoliko se otkriju abnormalnosti na kostima, treba obaviti odgovarajuće konsultacije.

Uticaj na bubrege i kosti kod pedijatrijske populacije

Nije sigurno kakva su dugotrajna dejstva koštane i bubrežne toksičnosti. Također, ne može se u potpunosti potvrditi da je bubrežna toksičnost reverzibilna. Stoga se preporučuje multidisciplinarni pristup kako bi se kod svakog pojedinačnog slučaja procijenio odnos koristi i rizika, odlučilo o odgovarajućem praćenju tokom terapije (uključujući odluku o prekidu terapija) i razmotrila potreba za nadoknadom.

Uticaj na bubrege

U kliničkoj studiji GS-US-104-0352 sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV-1 infekcijom starih 2 do 12 godina zabilježene bubrežne neželjene reakcije su bile konzistentne sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfati u serumu) treba procijenjivati prije početka terapije i pratiti tokom terapije kao i kod odraslih (vidjeti gore).

Liječenje oštećene funkcije bubrega

Ako se kod nekog pedijatrijskog pacijenta koji prima tenofovir disoproksil potvrdi da je fosfat u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), potrebno je ponovno procijeniti funkciju bubrega u roku od nedjelju dana, uključujući mjerenje koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se sumnja na ili se otkriju abnormalnosti, potrebno je dobiti stručno mišljenje nefrologa kako bi se razmotrio prekid terapije tenofovir disoproksilom. Prekid liječenja tenofovir disoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako

se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti

Važe iste preporuke kao i za odrasle (vidjeti gore).

Oštećenje funkcije bubrega

Upotreba tenofovir disoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Primjena tenofovir disoproksila se ne smije započinjati kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i treba je prekinuti kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih se razvije oštećenje funkcije bubrega tokom terapije tenofovir disoproksilom.

Uticaj na kosti

Tenofovir disoproksil može da izazove smanjenje BMD. Uticaj promjena BMD udruženih sa tenofovir disoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih preloma trenutno nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Ako se kod pedijatrijskih pacijenata otkrije ili posumnja da imaju abnormalnosti kostiju, potrebno je dobiti stručno mišljenje endokrinologa i/ili nefrologa.

Oboljenje jetre

Podaci o bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata sa presađenom jetrom su vrlo ograničeni.

Postoje ograničeni podaci o bezbjednosti i efikasnosti tenofovir disoproksila kod HBV inficiranih pacijenata sa dekompenziranom oboljenjem jetre i kod Child-Pugh-Turcotte (CPT) rezultata > 9. Ovi pacijenti mogu biti izloženi većem riziku pojave jetrenih ili bubrežnih neželjenih reakcija. Zbog toga, hepatobilijarni i bubrežni parametri trebaju biti pažljivo praćeni kod ove populacije pacijenata.

Egzarcebacija hepatitisa

Pogoršanje bolesti tokom liječenja

Spontane egzarcebacije u hroničnom hepatitisu B su relativno česte i karakteriše ih prolazno povećanje serumskog nivoa ALT. Nakon iniciranja antivirusne terapije, kod nekih pacijenata može doći do povećanja serumskog nivoa ALT (vidjeti dio 4.8). Kod pacijenata sa kompenzovanim oboljenjem jetre, ta povećanja nivoa serumске ALT nisu praćena povećanjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Pacijenti sa cirozom jetre mogu biti pod povišenim rizikom od dekompenzacije jetre nakon egzarcebacije hepatitisa i zato ih treba pažljivo pratiti tokom terapije.

Pogoršanje bolesti nakon prekida terapije

Akutna egzarcebacija hepatitisa takođe je prijavljena kod pacijenata koji su prekinuli liječenje hepatitisa B. Egzarcebacije nakon terapije obično se povezuju sa porastom HBV DNK i većina njih je uglavnom samoograničena. Međutim, prijavljene su i ozbiljne egzarcebacije, uključujući smrtne slučajeve. Potrebno je pratiti funkciju jetre u redovnim intervalima i sa kliničkim i laboratorijskim kontrolama tokom najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja hepatitisa B. Ukoliko je primjereno, može se dozvoliti nastavak terapije za hepatitis B. Kod pacijenata sa uznapredovalim oboljenjem jetre ili cirozom, prestanak terapije se ne preporučuje pošto egzarcebacija hepatitisa nakon terapije može dovesti do dekompenzacije jetre.

Recidivi bolesti jetre posebno su ozbiljni i ponekad fatalni kod pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem jetre.

Istovremena infekcija sa hepatitisom C ili D

Nema podataka o efikasnosti tenofovira kod pacijenata koji su koinficirani virusom hepatitisa C ili D.

Istovremena infekcija sa virusom HIV-1 i hepatitisom B

Zbog rizika od razvoja rezistencije na HIV, tenofovir disoproksil treba koristiti samo kao dio adekvatnog antiretrovirusnog kombinovanog protokola kod pacijenata koinficiranih HIV-om/HBV-om. Pacijenti sa prethodnom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povišenu učestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) i treba ih pažljivo pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre kod ovih pacijenata, mora se razmotriti privremeni ili konačni prestanak terapije. Međutim, treba napomenuti da porast ALT-a može biti dio eliminacije HBV-a tokom liječenja tenofovirom, vidjeti gornji dio Egzarcebacije hepatitisa.

Primjena s određenim antivirusnim lijekovima u liječenju hepatitisa C

Primijećeno je da istovremena primjena tenofovir disoproksila s ledipasvirom/sofosbuvvirom, sofosbuvvirom/velpatasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom povećava koncentraciju tenofovira u plazmi, posebno prilikom istovremene primjene s režimom liječenja HIV-a koji sadrži

tenofovir disoprosil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovir disoprosila primijenjenog uz ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom ledipasvira/sofosbuvira, sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira s tenofovir disoprosilom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavir ili darunavir), naročito kod bolesnika pod povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Kod bolesnika koji primaju Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir istovremeno s tenofovir disoprosilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofovir disoprosil.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tokom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti in utero

Analozi nukleozida i nukletida mogu uticati na funkciju mitohondrija u različitom stepenu, a to je najizraženije sa stavudinom, didanozinom i zidovudinom. Postoje izvještaji o poremećenoj funkciji mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila in utero i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; to je prvenstveno slučaj s terapijama koje sadrže zidovudin. Glavne zabilježene neželjene reakcije su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipidemija). Ti su događaji često prolazni. Rijetko su zabilježeni neki neurološki poremećaji koji nastupaju kasnije (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ove činjenice treba uzeti u obzir kod sve djece koja su in utero bila izložena nukleozidnim i nukleotidnim analogima, u slučaju da pokazuju teške kliničke znakove isimptome nepoznatog uzroka, a naročito neurološke simptome. Ti nalazi ne utiču na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije kod trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prenosa HIV-a.

Sindrom reaktivacije imunog sistema

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u trenutku uspostavljanja CART-a, inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene se može javiti i dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili do pogoršanja simptoma. Ove reakcije su tipično primjećene tokom prvih nekoliko nedjelja ili mjeseci od započinjanja CART. Relevantni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne infekcije mikobakterijom i Pneumocystis jirovecii pneumonija. Bilo koje inflamatorne simptome treba procijeniti i, kada je to neophodno, započeti terapiju.

Autoimuni poremećaj (kao što je Graves bolest i autoimuni hepatitis) je također prijavljen u okruženju imunih reaktivacija; međutim, prijavljeno vrijeme za početak je varijabilno i ovi događaji se mogu desiti nakon više mjeseci od početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijelna (uključujući upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišeni indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni pogotovo kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili sa dugoročnom izloženosti CART-u. Pacijente treba savjetovati da zatraže medicinski savjet ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost u zglobovima ili teškoće pri kretanju.

Stariji

Nisu provedene studije tenofovir disoprosila kod pacijenata starijih od 65 godina, Stariji pacijenti češće imaju smanjenu bubrežnu funkciju; zbog toga treba biti oprezan prilikom liječenja starijih pacijenata sa tenofovir disoprosilom.

Lijek Tenofovir Remedica sadrži laktozu.

Pacijenti sa rijetkim hereditarnim problemima intolerancije galaktoze, deficijencije laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcije vršena su samo na odraslima.

Na osnovu rezultata in vitro eksperimenata i poznatim putevima eliminacije tenofovira, potencijal za interakcije posredovane CYP450 koje uključuju tenofovir sa drugim lijekovima je nizak.

Istovremena primjena se ne preporučuje

Tenofovir Remedica ne treba primjenjivati sa bilo kojim drugim lijekovima koji sadrže tenofovir disoproksil.

Tenofovir Remedica također ne treba primjenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

Didanozin

Istovremena primjena tenofovira disoproksila i didanozina nije preporučljiva (vidjeti dio 4.4 i Tabelu 1).

Lijekovi koji se izlučuju preko bubrega

Pošto se tenofovir primarno eliminiše preko bubrega, istovremena primjena tenofovira disoproksila sa lijekovima koji umanjuju funkciju bubrega ili koji su u kompeticiji za aktivnu tubularnu sekreciju preko transportnih proteina hOAT1, hOAT3 ili MRP 4 (npr. cidofovirom) može dovesti do povećanja koncentracija tenofovira i/ili istovremeno primjenjivanog lijeka u serumu.

Upotrebu tenofovira disoproksila treba izbjegavati prilikom istovremene ili nedavne upotrebe nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na, aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Pošto takrolimus može uticati na funkciju bubrega, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kad se takrolimus istovremeno primjenjuje sa tenofovir disoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofovira disoproksila i drugih lijekova nabrojane su u Tabeli 1 u daljem tekstu (povišenje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, odsustvo promjena kao “↔”, dva puta dnevno kao “b.i.d.”, a jedanput dnevno kao “q.d.”).

Lijek po terapijskoj oblasti (doza u mg)	Efekti na nivoe lijeka Srednja procentualna promjena u AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka koja se tiče istovremene primjene sa tenofovir disoproksilom od 245 mg
ANTIINFektivNI		
Antiretrovirusni inhibitori		
Inhibitori proteaze		
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%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira može potencirati neželjena dejstva koji su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nema značajnih efekata na FK parametre za lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofovira može potencirati neželjena dejstva koji su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nema značajnih efekata na FK parametre za darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22%	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povišena izloženost tenofovira može potencirati neželjena dejstva koji su povezana sa tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Bubrežnu

	C_{\min} : ↑ 37%	funkciju treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI)		

Didanozin	Istovremena primjena tenofovir disoproksila i dadinozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60% koja može povećati rizik od neželjenih reakcija koje su posljedica didanozina.	Istovremena primjena tenofovir disoproksila i didanozina nije preporučljiva (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekada fatalne. Istovremena primjena tenofovir disoproksila i dadinozina u dozi od 400 mg dnevno je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 ćelija, moguće kao posljedica intracelularne interakcije koja dovodi do povišenja fosforilisanog (tj. aktivnog) didanozina. Umanjena doza od 250 mg didanozina primjenjenog istovremeno sa terapijom tenofovir dizoproksiomi je povezana sa izvještajima o visokim stopama virološke disfunkcije u okviru nekoliko testiranih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproksil ne treba primjenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kad se tenofovir disoproksil primjenjuje istovremeno sa entekavirom.
Antivirusna sredstva u liječenju virusa hepatitisa C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproksil (200 mg/245mg 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% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45%	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofovir disoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofovir disoproksil, uključujući poremećaje u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofovir disoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirovom ili kobicistatom). Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofovirdisoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofovirdisoproksil, uključujući poremećaj u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofovirdisoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom).</p> <p>Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Ne preporuča se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofovirdisoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4).</p>

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (200 mg/25 mg/245 q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofovirdisoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doziranja. Povećano izlaganje tenofovira moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdisoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi usljed istovremene primjene tenofoviridisoprosila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridisoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridisoprosila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi usljed istovremene primjene tenofoviridisoprosila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridisoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridisoprosila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi usljed istovremene primjene tenofoviridisoprosila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridisoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridisoprosila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doziranja. Povećano izlaganje tenofoviku moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridisoprosikom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenz smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koji sadrže efavirenz.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdisoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).</p>
	<p>AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Odobreno ALMBIH</p>

<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143%</p> <p>C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofoviridisoprosila, sofosbuvira/velpatasvira/voksila previra i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridisoprosil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridisoprosila prilikom istovremene primjene s sofosbuvikom/velpatasvirom/ voksilaprevikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze.</p>

¹ Podaci dobiveni nakon istovremenog doziranja s ledipasvirom/sofosbuvikom. Isprekidana primjena (s razmakom od 12 sati) dala je slične rezultate.

² glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira.

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

Ispitivanja obavljena sa drugim lijekovima

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija sa tenofovir disoproksilom kada je bio primjenjivan istovremeno sa emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom (podpomognut sa ritonavirovom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivima norgetimat/etinil estradiolom.

Tenofovir disoproksil se mora uzimati sa hranom pošto hrana povećava njegovu biološku raspoloživost (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu sa tenofovir disoproksilom. Studije na životinjama ne pokazuju reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Upotreba tenofovira disoproksila može biti razmotrena tokom trudnoće, ako je potrebna,

U literaturi je pokazano da izloženost tenofovir disoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na novorođenče ako se tenofovir disoproksil daje majkama, uz imuno globulin i hepatitis B cjepivo kod dojenčadi.

U tri kontrolisana klinička ispitivanja, ukupno 327 trudnica s hroničnom infekcijom HBV-om davano je tenofovir disoproksil (245 mg) jednom dnevno, od 28 do 32 nedjelje gestacije, tokom 1 do 2 mjeseca nakon porođaja; žene i njihova djeca praćeni su i do 12 mjeseci nakon porođaja. Iz tih podataka nije se pojavio sigurnosni signal.

Dojenje

Pokazano je da se tenofovir izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku tenofovira na novorođenčad/dojenčad. Zbog toga, tenofovir se ne bi trebao primjenjivati tokom dojenja. Kao opšte pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om i HBV-om ne doje svoju djecu kako bi se izbjegla transmisija HIV-a i HBV-a na dojenče.

Plodnost

Nema dovoljno podataka o uticaju tenofovira disoproksila na plodnost kod čovjeka. Studije na životinjama ne pokazuju štetna efekte tenofovira disoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Utjecaj ovog lijeka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama nije ispitan. Ipak, pacijente treba obavijestiti da je tokom terapije tenofovir disoproksilom prijavljena vrtoglavica.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

HIV-1 i hepatitis B

Kod pacijenata koji primaju tenofovir disoproksil, prijavljeni su rijetki događaji oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconi sindrom) koji ponekad dovode do koštanih nepravilnosti (rijetko doprinoseći frakturama). Praćenje bubrežne funkcije se preporučuje za pacijente koji primaju Tenofovir Teva (vidjeti dio 4.4).

HIV-1

Otprilike jedna trećina pacijenata može doživjeti neželjene reakcije tokom liječenja sa tenofovir disoproksilom u kombinaciji sa drugim antiretroviralnim lijekom, Ove reakcije su obično blagi do umjereni gastrointestinalni događaji. Otprilike 1% odraslih pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom prekinu liječenje tokom gastrointestinalnih događaja.

Hepatitis B

Otprilike jedna četvrtina pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom može očekivati neželjene reakcije, od kojih su većina blagi. U kliničkom ispitivanju HBV inficiranih pacijenata, najčešća neželjena reakcija na tenofovir disoproksil je bila mučnina (5,4%).

Akutno pogoršanje hepatitisa je prijavljeno kod pacijenata koji se liječe, kao i kod pacijenata koji prekidaju liječenje hepatitis B infekcije (vidjeti dio 4.4).

Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Procjena neželjenih reakcija za tenofovir disoproksil je bazirana na sigurnosnim podacima iz kliničkih studija i post marketinških iskustava. Sve neželjene reakcije su prikazane u Tabeli 2.

HIV-1 klinička studija

Procjena neželjenih reakcija na osnovu podataka iz kliničkih studija HIV-1 zasniva se na iskustvu iz dvije studije na 653 prethodno liječena pacijenata, koji su 24 nedjelje dobijali tenofovir disoproksil (n = 443) ili placebo (n = 210) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima kao i iz jedne dvostruko slijepo komparativne kontrolisane studije na 600 prethodno neliječenih pacijenata koji su dobijali terapiju tenofovir disoproksilom u dozi od 245 mg (n = 299) ili stavudin (n = 301) u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom tokom 144 nedjelje.

Hepatitis B klinička studija

Procjena neželjenih reakcija iz podataka iz kliničkih studija prvenstveno se zasniva na iskustvu iz dvostruko slijepih, uporednih kontrolisanih ispitivanja u kojima je 641 odrasli pacijent sa hroničnim hepatitisom B i kompenzovanom bolešću jetre dobijao 245mg tenofovir disoprosila (n=426) ili 10 mg adefovirdipivoksila dnevno (n = 215) tokom 48 nedjelja. Neželjene reakcije posmatrane u nastavku liječenja 384 sedmica bile su u skladu sa sigurnosnim profilom tenofovir disoprosila.

Nakon početnog pada od oko -4.9 ml/min (koristeći Cockcroft-Gaultovu jednađžu) ili -3.9 ml/min/1.73 m² (koristeći jednađžu za modifikaciju prehrane kod bubrežnih bolesti [MDRD]) nakon prve četiri nedjelje liječenja, stopa pada renalne funkcije nakon početka primjene kod pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom bila je -1.41 ml/min godišnje (koristeći Cockcroft-Gaultovu jednađžu) i -0.74 ml/min/1.73 m² godišnje (koristeći jednađžu MDRD).

Pacijenti sa dekompenziranom bolesti jetre

Sigurnosni profil tenofovir disoprosila kod pacijenata sa dekompenzovanom bolesti jetre je ocijenjena u dvostruko slijepoj aktivno kontrolisanoj studiji (GS-US-174-0108) u kojoj su odrasli pacijenti primali tenofovir disoproksil (n=45) ili emtricitabin plus tenofovir disoproksil (n=45) ili entekavir (n=22) u toku 48 nedjelja.

U grupi koja je primala tenofovir disoproksil, 7% pacijenata je prekinulo terapiju zbog nekog neželjenog događaja, kod 9% pacijenata potvrđeno je povećanje serumskog kreatinina > 0,5 mg/dl ili dokazano povećanje serumskih fosfata od < 2 mg/dl do 48 nedjelje; nije bilo statistički značajnih razlika između grupa koje su primale kombinovanu terapiju tenofovir disoproksilom i grupe koja je dobijala entekavir. Nakon 168 nedjelja, 16% (7/45) pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom, 4% (2/45) pacijenata u grupi liječenoj emtricitabinom i tenofovir disoproksilom i 14% (3/22) pacijenata u grupi liječenoj entekavirom došlo je do neuspjeha vezanog za podnošljivost tretmana. Trinaest procjenata (6/45) pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom, 13% (6/45) pacijenata u grupi liječenoj emtricitabinom i tenofovir disoproksilom i 9% (2/22) pacijenata u grupi liječenoj entekavirom imalo je potvrđeno povećanje kreatinina u serumu za ≥ 0,5 mg/dl ili potvrđeni fosfat u serumu < 2 mg/dl.

U 168. nedjelji kod ove populacije pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre stopa smrtnosti iznosila je 13% (6/45) u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom, 11% (5/45) u grupi liječenoj emtricitabinom i tenofovir disoproksilom i 14% (3/22) u grupi liječenoj entekavirom. Stopa hepatocelularnog karcinoma iznosila je 18% (8/45) u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom, 7% (3/45) u grupi liječenoj emtricitabinom plus tenofovir disoproksilom i 9% (2/22) u grupi liječenoj entekavirom.

Ispitanici sa visokim početnim CPT skorom imali su veći rizik od razvoja ozbiljnih neželjenih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin: Nikakve nove neželjene reakcije na tenofovir disoproksil nisu zabilježene u jednoj randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji (GS-US-174-

0121) u kojoj je 280 pacijenata rezistentnih na lamivudin dobijalo terapiju tenofovir disoproksilom (n = 141) odnosno terapiju emtricitabinom/ tenofovir disoproksilom (n = 139) tokom 240 nedjelja.

Neželjene reakcije za koje se sumnja (bar da mogu da budu) u vezi sa terapijom, navedene su dole u Tabeli 2 po klasama sistema organa i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana od ozbiljnijih ka manje ozbiljnim. Učestalosti su definisane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$).

Tabela 2: Tabelami sažetak neželjenih reakcija povezanih sa tenofovir disoproksilom na osnovu kliničke studije i postmarketinškog iskustva

Učestalost	Tenofovir disoproksil
<i>Poremećaj metabolizma i ishrane</i>	
Veoma često	Hipofosfatemija ¹
Manje često	Hipokalijemija ¹
Rijetko	Laktatna acidoza
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Veoma često	Vrtoglavica
Često	Glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Veoma često	Dijareja, povraćanje, mučnina
Često	Abdominalna bol, distenzija abdomena, nadutost
Manje često	Pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Često	Povećanje transaminaza
Rijetko	Steatoza jetre, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Veoma često	Osip
Rijetko	Angioedem
<i>Poremećaji mišićnog i vezivnog tkiva</i>	
Često	Smanjena mineralna gustina kostiju ³
Manje često	Rabdomioliza ¹ , slabost u mišićima ¹
Rijetko	Osteomalacija (koja se manifestira kao bol u kostima i rijetko doprinosi frakturi) ^{1,2} , miopatija ¹
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnih kanala</i>	
Manje često	Povišen kreatinin, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom)
Rijetko	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, akutne tubularne nekroze, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ² , nefrogenički dijabetes insipidus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Veoma često	Astenija
Često	Umor

¹ Ova neželjena reakcija može da se javi kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana sa tenofovir disoproksilom ukoliko ovo stanje nije prisutno.

² Ova neželjenih reakcija prepoznata je tokom postmarketinškog praćenja, ali nije zabilježena u randomizovanim kliničkim kontrolisanim studijama tenofovir disoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na osnovu ukupnog broja pacijenata izloženih tenofovir disoproksilu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim studijama i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7,319).

³ Učestalost ove neželjene reakcije je procijenjena na osnovu sigurnosnih podataka dobijenih ih različitih kliničkih studija sa TDF kod pacijenata inficiranih HIV-om. Vidjeti takođe odjeljke 4.4 i 5.1.

Opis odabranih neželjenih reakcija

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Obzirom da tenofovir disoproksil može da izazove oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak sigurnosnog profila*).

Nakon prestanka primjene tenofovir disoproksila proksimalna bubrežna tubulopatija u načelu se riješila ili se stanje poboljšalo. Kod nekih pacijenata, međutim, problem pada klirensa kreatinina nije se u potpunosti riješio uprkos prestanku primjene tenofovir disoproksila. Pacijenti s rizikom oštećenja bubrega (poput pacijenata s postojećim faktorima rizika od bubrežnih oboljenja, napredovalim HIV-om, ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) imaju povećani rizik od nepotpunog oporavka funkcije bubrega bez obzira na prestanak primjene tenofovir disoproksila (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Zabilježeni su slučajevi laktacidoze samo sa tenofovir disoprosilom ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Pacijenti s predisponirajućim faktorima kao što su bolesnici s dekompenzovanom bolešću jetre ili bolesnici koji istovremeno primaju lijekove za koje se zna da induciraju laktacidozu su u povećanom riziku od teške laktacidoze tokom liječenja tenofovir disoprosilom, uključujući fatalne ishode.

HIV-1:

Metabolički parametri

Tjelesna težina i nivoi lipida i glukoze u krvi mogu se povećati tokom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART -a može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do javljanja poremećaja više varira i ti događaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka terapije (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Hepatitis B:

Egzacerbacije hepatitisa tokom terapije

U studijama na pacijentima koji prethodno nisu dobijali nukleozide tokom terapije, zabilježeno je povećanje nivoa ALT čija je vrijednost bila 10 puta viša od gornje granice normale i više od dva puta viša od početnih vrijednosti kod 2,6% pacijenata koji su liječeni tenofovir disoprosilom. Srednje vrijeme do povećanje nivoa ALT iznosilo je 8 nedjelja, i ono se korigovalo u nastavku terapije i u većini slučajeva bilo je udruženo sa smanjenjem virusnog opterećenja za ≥ 2 log₁₀ kopija/ml koje je prethodilo ili se podudaralo sa povišenjem nivoa ALT. Tokom terapije se preporučuje povremeno praćenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida terapije

Kod pacijenata sa HIV infekcijom javili su se klinički i laboratorijski dokazi o egzacerbaciji bolesti nakon prekida terapije hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

HIV-1

Procjena neželjenih reakcija zasniva se na dvije randomizovane studije (studije GS-US-104-0321 i GS-US -104-0352) kod 184 pedijatrijskih pacijenata sa HIV-1 infekcijom (starih od 2 do < 18 godina) koji su liječeni tenofovir disoprosilom (n = 93) ili placebo/aktivnim komparatorom (n = 91) u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima tokom 48 nedjelja (vidjeti dio 5.1). Neželjene reakcije zabilježene kod pedijatrijskih pacijenata koji su dobijali terapiju tenofovir disoprosilom bile su konzistentne sa onim reakcijama koje su zabilježene u kliničkim studijama tenofovir disoprosila kod odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tabelarni sažetak neželjenih reakcija* i 5.1).

Kod pedijatrijskih pacijenata zabilježeno je smanjenje BMD. Kod adolescenata sa HIV-1 infekcijom, Z-skorovi BMD zabilježeni kod ispitanika koji su primali tenofovir disoprosil bili su niži od onih zabilješanih kod ispitanika koji su primali placebo. Kod djece sa HIV-1 infekcijom, Z-skorovi BMD-a zabilješani kod ispitanika koji su prešli na tenofovir disoprosil bili su niži od onih zabilješanih kod ispitanika koji su ostali na svom terapijskom režimu stavudinom ili zidovudinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U ispitivanju GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih bolesnika (9,0 %) izloženih tenofovir disoprosilu (medijan izloženosti tenofovir disoprosilu: 331nedjelja) prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrežima. Pet ispitanika (5,6 %) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofovir disoprosilom. Procijenjene vrijednosti brzine glomerularne filtracije (GFR) u sedam bolesnika iznosile

su između 70 i 90 ml/min/1,73 m². Među njima su tri bolesnika imala klinički značajan pad procijenjenog GFR-a koji se poboljšao nakon prekida primjene tenofovir disoproksila.

Hronični hepatitis B

Neželjene reakcije su procijenjivane na osnovu jedne randomizovane studije (studija GS-US-174-0115) kod 106 adolescentnih pacijenata (starih od 12 do < 18 godina) sa hroničnim hepatitisom B koji su dobijali terapiju tenofovir disoproksilom u dozi od 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) tokom 72 nedjelje te na randomiziranom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0144) kod 89 bolesnika s hroničnim hepatitisom B (od 2 do < 12 godina) koji su primali liječenje tenofovir disoproksilom (n = 60) ili placebo (n = 29) tokom 48 nedjelja. Neželjene reakcije zabilježene kod adolescentnih pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom bile su konzistentne sa onim reakcijama koje su zabilježene u kliničkim studijama tenofovir disoproksila kod odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tabelarni prikaz neželjenih reakcija* i dio 5.1).

Kod djece u dobi od 2 do < 18 godina zaraženih HBV-om zabilježeno je smanjenje BMD. Z-skorovi BMD zabilježeni kod ispitanika koji su primali tenofovir disoproksil bili su niži od onih koji su zabilježeni kod ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Druge posebne populacije

Stariji

Tenofovir disoproksil nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih pacijenata postoji veća vjerovatnoća smanjene funkcije bubrega; zato treba biti oprezan pri liječenju starijih pacijenata tenofovir disoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Obzirom da tenofovir disoproksil može da izazove bubrežnu toksičnost, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe lijekom Tenofovir Teva (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2). Upotreba tenofovir disoproksila se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijekova, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ukoliko dođe do primjene prekomjerne doze, pacijent se mora pratiti zbog otkrivanja znakova toksičnosti (vidjeti odjeljak 4.8 i 5.3) i ukoliko je neophodno, mora se primijeniti standardna suportivna terapija.

Zbrinjavanje

Tenofovir se može eliminisati hemodijalizom; srednji hemodijalizni klirensa za tenofovir iznosi 134 ml/min. Nije poznato da li se tenofovir može eliminisati peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu: nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze
ATK oznaka: J05AF07

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja i farmakodinamska dejstva

Tenofovir disoproksil je fumaratna so proljeka tenofovir disoproksila. Tenofovir disoproksil se apsorbira i pretvara u aktivnu supstancu tenofovir, koja je nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog monofosfata. Tenofovit se potom pretvara putem konsitativno eksprimiranih ćelijskih enzima u aktivni metabolit, tenofovir difosfat, koji obavezno završava lanac. Tenofovir difosfat ima intracelularni poluživot od 10 sati u aktiviranim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) i 50 sati u mirujućim mononuklearnim ćelijama periferne krvi PBMC. Tenofovir difosfat inhibira reverznu transkriptazu virusa HIV-1 i polimerazu virusa HBV direktnom kompeticijom za vezivanje sa prirodnim deoksiribonukleotidnim supstratom i, nakon ugradnje u DNK, završetkom DNK lanca. Tenofovir difosfat je slab inhibitor ćelijskih polimeraza α , β , i γ . U koncentracijama do 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovir nije pokazao nikakvo dejstvo na sintezu mitohondrijalne DNK ili na stvaranje mliječne kiseline u in vitro testovima.

Podaci koji se odnose na HIV

Antivirusna aktivnost na HIV in vitro

Koncentracija tenofovira koja je potrebna za 50%-tnu inhibiciju (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1III B je 1-6 $\mu\text{mol/l}$ u limfoidnim ćelijskim linijama i 1,1 $\mu\text{mol/l}$ za primarne izolate HIV-1 podtipa B u PBMC. Tenofovir također djeluje na HIV-1 podtipove A, C, D, E, F, G, i O kao i na HIVBaL u primarnim ćelijama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz EC_{50} od 4,9 $\mu\text{mol/l}$ u MT-4 ćelijama.

Rezistencija

Sojevi HIV -1 sa smanjenom osetljivošću na tenofovir i mutacijom reverzne transkriptaze K65R bili su izabrani *in vitro* i kod nekih pacijenata (vidjeti Klinička efikasnost i bezbijednost). Primjenu tenofovira treba izbjegavati kod pacijenata prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima sa sojem koji nosi K65R mutaciju (vidjeti odjeljak 4.4). Dodatno, supstitucija K70E reverzne transkriptaze u HIV-1 je odabrana tenofovirom i rezultira niskim stepenom smanjenja osjetljivosti na tenofovir.

U kliničkim studijama kod pacijenata koji su prethodno liječeni, procijenjivano je anti-HIV dejstvo 245 mg tenofovir disoproksila protiv sojeva HIV-1 sa rezistencijom na nukleozidne inhibitore. Rezultati pokazuju da su pacijenti čiji je HIV ekspimirao 3 ili više mutacija udruženih sa analogom timidina (TAM) koje su uključivale mutaciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W pokazali smanjeni odgovor na terapiju tenofovir disoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička efikasnost i bezbijednost

Dejstva tenofovira disoproksila kod odraslih osoba sa HIV-1 infekcijom koje su prethodno bile liječene odnosno kod onih koje još nisu bile liječene, dokazani su u studiji koja je trajala 48 nedjelja odnosno studiji koja je trajala 144 nedjelje.

U studiji GS-99-907 učestvovalo je 550 prethodno liječenih odraslih pacijenata koji su primali placebo ili tenofovir disoproksil u dozi od 245 mg tokom 24 nedjelje. Srednji početni broj CD4 ćelija bio je 427 ćelija/ mm^3 , srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNK u plazmi bila je 3,4 \log_{10} kopija/ml (78% pacijenata imalo je virusno opterećenje < 5.000 kopija/ml), a srednje trajanje prethodne terapije HIV-a bilo je 5,4 godine. Početna genotipska analiza izolata HIV-a kod 253 pacijenta otkrila je da je 94% pacijenata imalo HIV-1 mutacije za rezistenciju udružene sa nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, 58% je imalo mutacije udružene sa inhibitorima proteaza, a 48% je imalo mutacije udružene sa nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U 24. nedjelji vremenski ponderisana prosječna promjena od početne vrijednosti izražena kao \log_{10} koncentracije HIV-1 RNK (DAVG24) u plazmi iznosila je -0,03 \log_{10} kopija/ml za one koji su primali placebo i -0,61 \log_{10} kopija/ml za one koji su primali tenofovir disoproksil u dozi od 245 mg ($p < 0,0001$). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofovira disoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. nedjelji (DAVG24) za broj CD4 (+13 ćelija/ mm^3 za tenofovir disoproksil u dozi od 245 mg u odnosu na -11 ćelija/ mm^3 za placebo, p -vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofovir disoproksil trajao je 48 nedjelja (DAVG48 bila je - 0,57 \log_{10} kopija/ml, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41%, odnosno 18%). Osam (2%) pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom u dozi od 245 mg razvilo je mutaciju K65R tokom prvih 48 nedjelja.

U dvostruko slijepoj fazi studije GS-99-903 sa aktivnom kontrolom, koja je trajala 144 nedjelje, procijenjena je efikasnost i bezbijednost tenofovir disoproksila u dozi od 245 mg u odnosu na stavudin kod kombinovane primjene sa lamivudinom i efavirenzom kod odraslih pacijenata sa HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom. Srednja početna vrijednost broja CD4 ćelija bila je 279 ćelija/mm³, srednja početna koncentracije HIV -1 RNK u plazmi bila je 4,91 log₁₀ kopija/ml, 19% pacijenata imalo je simptomatsku infekciju virusom HIV-1, a 18% je imalo AIDS. Pacijenti su bili stratifikovani prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNK i broju CD4 ćelija. Četrdeset i tri posto pacijenata imalo je početno virusno opterećenje > 100.000 kopija/ml, a 39% imalo je broj CD4 ćelija < 200 ćelija/ml.

Sa namjerom da se liječe (podaci koji su nedostajali i promjena antiretrovirusne terapije (ART) smatrani su neuspjehom) udio pacijenata sa HIV-1 RNK manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml u 48. nedjelji liječenja bio je 80% odnosno 76% u grupi koja je primala 245 mg tenofovir disoproksila u poređenju sa 84% odnosno 80% u grupi koja je primala stavudin. U 144. nedjelji, udio pacijenata sa HIV-1 RNK manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml bio je 71%, odnosno 68% u grupi liječenoj sa 245 mg tenofovir disoproksila u poređenju sa 64% odnosno 63% u grupi liječenoj stavudinom.

Prosječna promjena u odnosu na početne vrijednosti za HIV-1 RNK i broj CD4 u 48. nedjelji liječenja bila je slična kod obje terapijske grupe (-3,09 i -3,09 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 ćelija/mm³ u grupi koja je dobijala 245 mg tenofovir disoproksila, odnosno u grupi koja je dobijala stavudin). U 144. nedjelji, prosječna promjena u odnosu na početne vrijednosti ostala je slična kod obje terapijske grupe (-3,07 i -3,03 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 ćelije/mm³ u grupi koja je dobija 245 mg tenofovir disoproksila odnosno u grupi koja je dobijala stavudin). Bez obzira na početnu vrijednost HIV-1 RNK i broj CD4, odgovor na liječenje sa 245 mg tenofovir disoproksila bio je konzistentan.

Mutacija K65R pojavila se kod neznato višeg procjenta pacijenata u grupi koja je primala tenofovir disoproksil nego u grupi koja je primala aktivnu kontrolu (2,7% prema 0,7%). Rezistentnosti na efavirenz ili lamivudin je prethodila ili bila istovremena sa razvojem K65R kod svih slučajeva. U grupi koja je primala 245 mg tenofovir disoproksila 8 pacijenata imalo je HIV koji je ekspimirao K65R, koja se kod 7 pacijenata pojavila tokom prvih 48 nedjelja liječenja, a kod posljednjeg pacijenta u 96. nedjelji. Do 144. nedjelje nije zabilježen nikakav dalji razvoj K65R. Jedan bolesnik u skupini koja je primala tenofovir disoproksil razvio je K70E supstituciju u virusu. Ni genotipske ni fenotipske analize nisu pružile dokaz o drugim putevima razvoja rezistencije na tenofovir.

Podaci koji se odnose na HBV

HBV antivirusna aktivnost in vitro

In vitro antivirusna aktivnost tenofovira protiv HBV analizirana je kod ćelijske loze HepG2 2.2.15. Vrijednosti EC₅₀ za tenofovir kretale su se u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (50% citotoksične koncentracije) > 100 μmol/l.

Rezistencija

Nisu zabilježene mutacije HBV udružene sa rezistencijom na tenofovir disoproksil (vidjeti *Klinička efikasnost i bezbijednost*). U testovima baziranim na ćelijama, sojevi HBV koji ekspimiraju mutacije rtV173L, rtL180M, i rtM204I/V udružene sa rezistencijom na lamivudin i telbivudin pokazali su 0,7 do 3,4 puta veću osetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi HBV koji ekspimiraju mutacije rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V i rtM250V udružene sa rezistencijom na entekavir pokazali su 0,6 do 6,9 puta veću osetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi HBV koji ekspimiraju mutacije rtA181V i rtN236T udružene sa rezistencijom na adefovir pokazali su 2,9 do 10 puta veću osetljivost na tenofovir od virusa divljeg tipa. Virus koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osetljivi na tenofovir sa vrijednostima EC₅₀ 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

Klinička efikasnost i bezbijednost:

Korist od tenofovir disoproksila kod kompenzovane i dekompenzovane bolesti dokazana je na osnovu viroloških, biohemijskih i seroloških odgovora kod odraslih pacijenata sa HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim hroničnim hepatitisom B. Liječeni pacijenti su uključivali one koji nisu bili prethodno liječeni, one koji su prethodno liječeni lamivudinom ili adefovir dipivoksilom i pacijente koji su na početku terapije zbog mutacije bili rezistentni na lamivudin i/ili adefovir dipivoksil. Korist je također dokazana na osnovu histoloških odgovora kod kompenzovanih pacijenata.

Iskustva kod pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre posle 48 nedjelja (studija GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)

Rezultati dobijeni tokom 48 nedjelja iz dvije randomizovane, dvostruko slijepe studije III faze u kojima je poređen tenofovir disoproksil sa adefovir dipivoksilom kod odraslih pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre prikazani su u tabeli 3. Studija GS-US-174-0103 je sprovedena na 266 (randomizovanih i liječenih) pacijenata pozitivnih na HBeAg, dok je studija GS-US-174 -0102 sprovedena na 375 (randomizovanih i liječenih) pacijenata negativnih na HBeAg i pozitivnih na HBeAb.

U obe studije tenofovir disoproksil je bio značajno superiorniji u odnosu na adefovir dipivoksil obzirom na primarnu krajnju tačku efikasnosti, a to je bio potpuni odgovor na terapiju (definisan kao nivoi HBV DNK < 400 kopija/ml i kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj nekroinflamatornoj skali za najmanje dva poena bez pogoršanja Knodellove fibroze). Terapija sa 245 mg tenofovir disoproksila također je udružena sa značajno većim udjelom pacijenata sa nivoom HBV DNK < 400 kopija/ml, u poređenju sa primjenom 10 mg adefovir dipivoksila. Obje terapije dale su slične rezultate vezane za histološki odgovor (definisan kao poboljšanje skora na Knodellovoj nekroinflamatornoj skali za najmanje dva poena bez pogoršanja Knodellove fibroze) u 48. nedjelji (vidjeti Tabelu 3).

U studiji GS-US-174-0103 značajno veći srazmjern dio pacijenata imao je normalizovanu vrijednost ALT u grupi koja je dobijala tenofovir disoproksil u odnosu na grupu pacijenata koja je dobijala adefovir dipivoksil i dostignut nestanak HBsAg u 48. nedjelji (vidjeti Tabelu 3).

Tabela 3: Parametri efikasnosti kod kompenzovanih HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih pacijenata u 48. nedjelji

Parametar	Studija 174-0102 (HBeAg negativni)		Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 250	Adefovir dipivoksil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 176	Adefovir dipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijana smanjenja HBV DNK od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNK (%) < 400 kopija/ml (< 69 IJ/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizovan ALT^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-vrijednost u odnosu na adefovir dipivoksil < 0,05.

a Potpuni odgovor definisan kao nivoi HBV DNK < 400 kopija/ml i poboljšanje skora na Knodellovoj nekroinflamatornoj skali za najmanje dva poena bez pogoršanja Knodellove fibroze.

b Poboljšanje skora na Knodellovoj nekroinflamatornoj skali za najmanje dva poena bez pogoršanja Knodellove fibroze.

c Medijana promjene od početnih vrijednosti HBV DNK jedva da odražava razliku između početnog nivoa HBV DNK i granice detekcije (LOD) testa.

d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT uključivala je samo pacijente sa vrijednošću ALT iznad gornje granice normale na početku studija.

N/P= nije primjenjivo.

Tenofovir disoproksil bio je udružen sa značajno većim srazmjernim dijelom pacijenata kod kojih se HBV DNK nije mogao detektovati (< 169 kopija/ml [< 29 I. J./ml]; granica kvantifikacije testa na Roche Cobas Taqman-ovom HBV testu) u poređenju sa adefovir dipivoksilom (studija GS-US-174-0102; 91% odnosno 56% i studija GS-US-174-0103; 69%, odnosno 9%).

Odgovor na terapiju tenofovir disoproksilom bio je komparabilan kod pacijenata prethodno liječenih nukleozidima (n = 51) i pacijenata koji nisu prethodno bili liječeni nukleozidima (n = 375) i kod pacijenata sa normalnim nivoom ALT (n = 21) i abnormalnim nivoom ALT (n = 405) na početku, kad su studija G-US-174-0102 i GS-US-174-0103 kombinovane. Četrdeset i devet od 51 pacijenata koji su primali nukleozide bilo je prethodno liječeno lamivudinom. Kod 73% pacijenata koji su primali nukleozide i 69% pacijenata koji prethodno nisu primali nukleozide postignut je kompletan odgovor na terapiju; kod 90% pacijenata koji su primali nukleozide i 88% pacijenata koji nisu primali nukleozide postignuta je supresija HBV DNK na nivo manji od 400 kopija/ml. Kod svih pacijenata sa normalnim početnim nivoom ALT i 88% pacijenata sa abnormalnim početnim nivoom ALT postignuta je supresija HBV DNK na nivo manji od 400 kopija/ml.

Iskustva nakon 48. nedjelje u studijama GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103

U studijama GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 nakon uzimanja dvostruko slijepe terapije tokom 48 nedjelja (245 mg tenofovir disoproksila ili 10 mg adefovir dipivoksila) pacijenti su bez prekida terapije prešli u otvorenu studiju tenofovir disoproksila. U studijama GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, 77% odnosno 61% pacijenata nastavilo je terapiju tokom 384 nedjelje. U 96., 144., 192. 240, 288. i 384. nedjelji supresija virusa, i biohemijski i serološki odgovori bili su održani nastavkom terapije tenofovir disoproksilom (vidjeti Tabelu 4 i 5 u nastavku teksta).

Tabela 4: Parametri efikasnosti kod kompenzovanih HBeAg negativnih pacijenata u 96., 144., 192.,240., 288. i 384. nedjelji terapije u otvorenoj studiji

Parametar ^a	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)											
	Tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 250						Adefovir dipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 125					
Nedjelja	96 ^b	114 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	114 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNK (%) <400 kopija/ml (<69IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normaliziran ALT^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%)												
HBeAg gubitak/ serokonverzija	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
HBsAg gubitak/ serokonverzija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

a Na osnovi algoritma dugoročne evaluacije (engl. Long Term Evaluation, LTE) - Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja u bilo koje vrijeme prije 384. nedjelje zbog protokolom definirane završne tačke, kao i oni koji su završili 384. nedjelju, uključeni su u denominator.

b 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene tenofovir disoproksila nakon čega je uslijedilo 48 nedjelja otvorenog ispitivanja.

c 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovir dipivoksila nakon čega je uslijedilo 48 nedjelja primjene tenofovir disoproksila.

d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s početnim ALT-om višim od ULN-a.

e 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene tenofovir disoproksila nakon čega je uslijedilo 96 nedjelja otvorenog ispitivanja.

f 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovir dipivoksila nakon čega je uslijedilo 96 nedjelja otvorene primjene tenofovir

disoprosila.

g 48 nedjelja dvostruko slijepo primjene tenofivir disoprosila nakon čega je uslijedilo 144 nedjelja otvorenog ispitivanja

h 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovir dipivoksila nakon čega je uslijedilo 144 nedjelje otvorene primjene tenofovir disoproksila .

i 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene tenofovir disoproksila nakon čega je uslijedilo 192 nedjelja otvorenog ispitivanja.

j 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovirdipivoksila nakon čega su uslijedile 192 nedjelje otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksila

k Jedan bolesnik u ovoj skupini postao je HBsAg- negativan po prvi put u 240. nedjelji i bio je uključen u ispitivanje u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

Međutim nestanak HBsAg kod tog ispitanika bio je konačno potvrđen tokom sljedećeg kontrolnog pregleda.

l 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene tenofovir disoproksila nakon čega je uslijedilo 240 tnedjelja otvorenog ispitivanja.

m 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovir dipivoksila nakon čega je uslijedilo 240 nedjelja otvorene primjene tenofovir disoproksila

n Predstavljani podaci su kumulativni postoci koji se zasnivaju na Kaplan Meierovoj analizi, uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenoj primjeni tenofovirdisoproksila (KM-TDF).

o 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene tenofovir disoproksila nakon čega je uslijedilo 336 nedjelja otvorenog ispitivanja.

p 48 nedjelja dvostruko slijepe primjene adefovir dipivoksila nakon čega je uslijedilo 336 nedjelja otvorene

primjene tenofovir disoproksila

n/p= nije primjenjivo.

Tablica 5.: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg-pozitivnih bolesnika u 96, 144, 192, 240, 288 i 384. nedjelji otvorenog liječenja

Parametar ^a	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)											
	Tenofovirdisoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg i prijelaz na tenofovirdisoproksil 245 mg (u obliku fumarata) n = 90					
Nedjelja	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNK (%) <400 kopija/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normaliziran ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
HBeAg gubitak/ serokonverzija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg gubitak/ serokonverzija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

a Na temelju algoritma LTE (Long Term Evaluation) - Pacijenti koji su prekinuli ispitivanje u bilo kojem trenutku prije 384. nedjelje zbog završetka određenog protokolom, kao i oni koji su dovršili svih 384 nedjelja, uključeni su u denominator.

b 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega je uslijedilo 48 nedjelja otvorenog ispitivanja.

c 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 48 nedjelja otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

d Ispitanici u analizi normalizacije ALT-a uključivali su samo one pacijente s ALT-om iznad ULN-a na početku primjene.

e 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega je uslijedilo 96 nedjelja otvorenog ispitivanja.

f 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 96 nedjelja otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

g Brojke predstavljaju kumulativne postotke na temelju Kaplan-Meierove analize, uključujući podatke sakupljene nakon dodavanja emtricitabina u otvoreno ispitivanje tenofovirdisoproksilom (KM-ITT).

h 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega su uslijedila 144 nedjelja otvorenog ispitivanja.

i 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega su uslijedila 144 nedjelje otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

j 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega su uslijedile 192 nedjelje otvorenog ispitivanja.

k 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega su uslijedile 192 nedjelje otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

l Brojke predstavljaju kumulativne postotke na temelju Kaplan-Meierove analize, isključujući podatke sakupljene nakon dodavanja emtricitabina u otvorenom ispitivanju tenofovir disoproksilom (KM-TDF).

m 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega je uslijedilo 240 nedjelja otvorenog ispitivanja.

n 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 240 nedjelja otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

o 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir disoproksilom, nakon čega je uslijedilo 336 nedjelja otvorenog ispitivanja.

p 48 nedjelja dvostruko slijepog ispitivanja adefovir dipivoksilom, nakon čega je uslijedilo 336 nedjelja otvorenog ispitivanja tenofovir disoproksilom.

Spareni podaci o biopsiji jetre na početku i u 240. nedjelji su bili dostupni kod 331/489 pacijenata koji su ostali u studijama GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 u 240. nedjelji (vidjeti Tabelu 5 dole). Ukupno 95% (225/237) pacijenata bez ciroze i 99% (93/94) pacijenata sa cirozom na početku studije nije imalo nikakve promjene ili je došlo do poboljšanja fibroze (Ishakov skor fibroze). Od 94 pacijenta sa cirozom na početku studije (Ishakov skor fibroze 5-6), kod 26% (24) nije došlo do bilo kakve

promjene Ishakovog skora fibroze dok je kod 72% (68) došlo do regresije ciroze do 240. nedjelje sa smanjenjem Ishakovog skora fibroze on najmanje 2 poena.

Tabela 6: Histološki odgovor (%) kod kompenzovanih HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih ispitanika u 240. nedjelji u poređenju sa početnim stanjem

	Studija 174-0102 (HBeAg negativni)		Studija 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovir disoprosil 245 mg (u obliku fumarata) n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg prelazak na tenofovir disoprosil 245 mg (u obliku fumarata) n = 125 ^d	Tenofovir disoprosil 245 mg (u obliku fumarata) n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg prelazak na tenofovir disoprosil 245 mg (u obliku fumarata) n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

a Populacija koja je korištena za histološku analizu uključivala je samo pacijente sa dostupnim podacima o biopsiji jetre (podaci nedostaju = isključeni) do 240. nedjelje. Odgovor nakon dodavanja emtricitabina je isključen (ukupno 17 ispitanika u obje studije).

b Poboljšanje na Knodellovoj nekroinflamatornoj skali za najmanje 2 poena bez pogoršanja skora na Knodellovoj skali fibroze.

c 48 nedjelja dvostruko slijepog tenofovir disoprosila nakon čega je slijedilo 192 nedjelje otvorene terapije.

d 48 nedjelja dvostruko slijepog adefovir dipivoksila nakon čega je slijedilo 192 nedjelje otvorene terapije tenofovir disoprosilom.

Iskustva kod pacijenata sa istovremenom HIV infekcijom koji su prethodno liječeni lamivudinom

U jednoj randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slijepoj 48-nedjeljnoj studiji 245 mg tenofovir disoprosila kod odraslih pacijenata sa HIV-1 koinfekcijom i hroničnim hepatitisom B, koji su prethodno dobijali lamivudin (studija ACTG 5127), srednja vrijednost nivoa HBV DNK u serumu na početku kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je dobijala tenofovir bila je 9,45 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Terapija sa 245 mg tenofovir disoprosila udružena je sa promjenom srednje vrijednosti nivoa serumske HBV DNK u odnosu na početnu vrijednosti kod pacijenata za koje postoje 48-nedjeljni podaci od -5,74 log₁₀ kopija/ml (n = 18). Osim toga, 61% pacijenata imalo je normalan nivo ALT u 48. nedjelji.

Iskustva kod pacijenata sa perzistentnom replikacijom virusa (studija GS-US-174-0106)

Efikasnost i bezbijednost 245 mg tenofovir disoprosila ili 245 mg tenofovir disoprosila u kombinaciji sa 200 mg emtricitabina procjenjivana je u jednoj randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji (studija GS-US-174-0106) kod HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih odraslih pacijenata koji su imali perzistentnu viremiju (HBV DNK ≥ 1000 kopija/ml) dok su dobijali 10 mg adefovir dipivoksila tokom više od 24 nedjelje. Na početku je 57% pacijenata randomizovano u grupu koja je dobijala tenofovir disoprosil u odnosu na 60% pacijenata randomizovanih u grupu koja je dobijala emtricitabin u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. nedjelji, liječenje tenofovir disoprosilom dovelo je kod 66% pacijenata (35/53) do HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 I. J./ml) u odnosu na 69% (36/52) pacijenata liječenih emtricitabinom u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom (p = 0,672). Dodatno je 55% (29/53) pacijenata liječenih tenofovir disoprosilom imalo nivoe HBV DNK koje nije bilo moguće detektovati (< 169 kopija/ml [< 29 I. J./ml]; limit kvantifikacije testa na HBV Roche Cobas TaqMan) u odnosu na 60% (31/52) pacijenata liječenih emtricitabinom u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom (p = 0,504). Poređenja između terapijskih grupa nakon 24. nedjelje teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenziviranja terapije emtricitabinom u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom na otvoren način. Dugoročne studije evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom kod pacijenata samo sa HBV infekcijom su u toku.

Iskustva kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre u 48. nedjelji (studija GS-US-174-0108):

Studija GS-US-174-0108 je randomizovana, dvostruko slepa studija sa aktivnom kontrolom u kojoj su procjenjivani bezbijednost i efikasnost tenofovir disoprosila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji sa tenofovir disoprosilom (n = 45) i entekavira (n = 22) kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre. U grupi koja je primala tenofovir disoprosil, pacijenti su imali srednji CPT skor 7,2, srednju vrijednost HBV DNK od 5,8 log₁₀ kopija/ml i srednju vrijednosti serumskog ALT-a od 61 I. J./l na početku. Četrdeset i dva procjenta (19/45) pacijenata prethodno su dobijali lamivudin tokom najmanje 6 mjeseci, a 20% (9/45) pacijenata prethodno je bilo liječeno adefovir dipivoksilom i 9 od 45 pacijenata (20%) imalo je na početku rezistenciju na lamivudin i/ili na adefovir dipivoksil zbog mutacije. Ko-

primarne krajnje tačke bezbiječnosti bile su prekid terapije zbog neke neželjene reakcije i potvrđenog povećanja kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl ili potvrđenog fosfata u serumu < 2 mg/dl.

Kod pacijenata čiji je CPT skor ≤ 9 , 74% (29/39) iz grupe koja je liječena tenofovir disoproksilom i 94% (33/35) iz grupe liječene emtricitabinom u kombinaciji sa tenofovir disoproksilom postignut je HBV DNK < 400 kopija/ml nakon 48 nedjelja terapije.

Ukupno gledano, podaci dobijeni iz ove studije previše su ograničeni da bi iz njih mogao da se izvuče konačni zaključak o poređenju emtricitabina u kombinaciji sa tenofovir disoproksilom u odnosu na tenofovir disoproksil (vidjeti Tabelu 7).

Tabela 7: Parametri bezbiječnosti i efikasnosti kod dekompenzovanih pacijenata u 48. nedjelji

Parametar	Studija 174-0108		
	Tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir disoproksil 245 mg (u obliku fumarata) (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) (n = 22)
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nenadanog liječenja) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrđeno povećanje kreatinina u serumu za \geq 0,5 mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđen fosfat u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNK n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT skor smanjen za ≥ 2 poena od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Srednja promjena CPT skora od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja promjena MELD skora od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

a p-vrijednost za poređenje grupa koje primaju kombinovane lijekove koji sadrže tenofovir nasuprot grupe na entekaviru = 0,622.

b p-vrijednost za poređenje grupa koje primaju kombinovane lijekove koji sadrže tenofovir nasuprot grupe na entekaviru = 1,000.

Iskustva nakon 48 nedjelja u studiji GS-US-174-0108

Analiza podataka o ispitanicima koji nisu završili studiju/promijenili terapiju = Neuspjeh, pokazala je da su 50% (21/42) ispitanika koji su primali tenofovir disoproksil, 76% (28/37) ispitanika koji su primali emtricitabin i tenofovir disoproksil i 52% (11/21) ispitanika koji su primali entekavir postigli HBV DNK < 400 kopija/ml u 168. nedjelji.

Iskustva kod pacijenata sa HBV-om rezistentnim na lamivudin u 240. nedjelji (studija GS-US-174-0121)

Efikasnost i bezbiječnost 245 mg tenofovir disoproksila procjenjivane su u jednoj randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji (GS-US-174-0121)(kod HBeAg-pozitivnih pacijenata i HBeAg-negativnih pacijenata (n = 280) sa kompenzovanom bolešću jetre, viremijom (HBV DNK ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo 5 pacijenata je na

početku imalo mutacije rezistencije udružene sa adefovinom. Sto četrdeset jedan i 139 odraslih ispitanika bili su randomizovani u grupu koja je liječena tenofovir disoproksilom, odnosno u grupu koja je liječena emtricitabinom i tenofovir disoproksilom. Početni demografski podaci bili su slični kod ove dvije terapijske grupe: na početku je 52,5% ispitanika bilo HBeAg-negativno, 47,5% je bilo HBeAg-pozitivno, srednji nivo HBV DNK bio je 6,5 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240. nedjelje terapije, 117 od 141 (83%) ispitanika randomizovanih u grupu koja je dobijala tenofovir disoproksil imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml, a 49 od 79 (62%) ispitanika imalo je normalizaciju ALT. Nakon 240 nedjelja terapije emtricitabinom i tenofovir disoproksilom, 115 od 139 (83%) ispitanika imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml, a 59 od 83 (71%) ispitanika imalo je normalizaciju ALT. Među HBeAg-pozitivnim ispitanicima randomizovanim u grupu koja je dobijala tenofovir disoproksil, 16 od 65 (25%) ispitanika imalo je gubitak HBeAg, a kod 7 od 65 (12%) ispitanika došlo je do serokonverzije tokom 240 nedjelja. Među HBeAg-pozitivnim ispitanicima randomizovanim za emtricitabin i tenofovir disoproksil, 13 od 68 (19%) ispitanika imalo je gubitak HBeAg, a 7 od 68 (10%) ispitanika imalo je anti-HBe serokonverziju do 240 nedjelje. Gubitak HBsAg zabilježen je kod dva ispitanika do 240. nedjelje, randomiziranih u skupinu koja je primala tenofovir disoproksil, ali ne i serokonverzija u anti-HBs. Kod pet ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala emtricitabin plus tenofovir disoproksil zabilježen je gubitak HBsAg, a dva od tih 5 ispitanika iskusiła su serokonverziju u anti-HBs.

Klinička rezistencija

Kod 426 HBeAg negativnih pacijenata (GS-US-174-0102, n = 250) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 176) bolesnika, inicijalno randomiziranih u skupinu koja je primala dvostruko slijepi tenofovir disoproksil, a nakon toga otvorenu primjenu tenofovir disoproksila, procjenjivane su promjene genotipa HBV polimeraze u odnosu na početne vrijednosti.

Genotipske evaluacije provedene kod svih bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. nedjelji (n = 39), 96. nedjelji (n = 24), 144. nedjelji (n = 6), 192. nedjelji (n = 5), 240. nedjelji (n = 4), 288. nedjelji (n = 6) i 384. nedjelji (n = 2) na monoterapiji tenofovir disoproksilom, nisu pokazale razvoj mutacija povezanih s rezistencijom na tenofovir disoproksil.

Kod 215 HBeAg negativnih (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) pacijenata inicijalno randomiziranih za dvostruko-slijepo liječenje adefovir dipivoksilom, a potom prebačenih na otvoreno liječenje tenofovir disoproksilom, evaluirane su promjene genotipa HBV polimeraza u odnosi na početak terapije. Evaluacije genotipa kod svih pacijenata s HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. nedjelji (n = 16), 96 (n = 5), 144. nedjelji (n = 1), 192. nedjelji (n = 2), 240. nedjelji (n = 1), 288. nedjelji (n = 1) i 384. nedjelji (n = 2) monoterapije tenofovir disoproksilom pokazale su da se nisu razvile nikakve mutacije povezane s rezistencijom prema tenofovir disoproksilu.

U studiji GS-US-174-0108, 45 pacijenata (uključujući 9 pacijenata sa mutacijom za rezistenciju na lamivudin i/ili adefovir dipivoksil na početku) primalo je tenofovir disoproksil do 168 nedjelja. Podaci o genotipu iz sparenih početnih rezultata i HBV izolata tokom terapije bili su dostupni za 6/8 pacijenata s HBV DNK > 400 kopija/ml u 48 nedjelji. Kod tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije amino kiseline udružene sa rezistencijom na tenofovir disoproksil. Genotipska analiza provedena je kod 5 bolesnika nakon 48. nedjelje, u skupini koja je primala tenofovir disoproksil. Kod niti jednog ispitanika nisu zabilježene supstitucije povezane s rezistencijom na tenofovir disoproksil.

U studiji GS-US-174-0121, 141 pacijent sa supstitucijama rezistencije na lamivudin na početku studija primao je tenofovir disoproksil do 240 nedjelje. Kumulativno, bilo je 4 bolesnika s viremičnom epizodom (s HBV DNK > 400 kopija/ml) u njihovoj zadnjoj vremenskoj tački na terapiji tenofovir disoproksilom. Među njima, genotipski podaci iz uparenih HBV izolata na početnom nivou i tokom liječenja bili su dostupni za 2 od 4 bolesnika. Kod tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiseline udružene sa rezistencijom na tenofovir disoproksil.

U jednoj pedijatrijskoj studiji (GS-US-174-0115), 52 pacijenta (uključujući 6 pacijenata sa mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) primalo je tenofovir disoproksil do 72 nedjelje a potom je 51/52 bolesnika prebačeno na otvoreno liječenje tenofovir disoproksilom (skupina tenofovir disoproksil-tenofovir disoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija kod svih bolesnika s HBV DNK

> 400 kopija/ml u 48. nedjelji (n = 6), 72. nedjelji (n = 5), 96. nedjelji (n = 4), 144. nedjelji (n = 2) i 192. nedjelji (n = 3). Pedeset četiri bolesnika (uključujući 2 bolesnika s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo liječeno placebom 72 nedjelje, nakon čega je 52/54 bolesnika liječeno tenofovir disoproksilom (skupina PLB-tenofovir disoproksil). Unutar ove skupine provedena je

genotipizacija kod svih bolesnika s HBV DNK > 400 kopija/ml u 96. Nedjelji (n = 17), 144. nedjelji (n = 7) i 192. nedjelji (n = 8). Kod tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofovir disoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tokom liječenja tenofovir disoproksilom bili su dostupni za 9 od 10 bolesnika sa 158 nivoom HBV DNK > 400 kopija/ml u 48. nedjelji. U tim izolatima nisu utvrđene aminokiselinske supstitucije povezane s rezistencijom na tenofovir disoproksil do 48. nedjelje.

Pedijatrijska populacija

HIV-1

U studiji GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih pacijenata sa HIV-1 infekcijom, starih od 12 do 18 godina, primali su tenofovir disoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji sa optimizovanim osnovnim režimom (OBR) tokom 48 nedjelja. Zbog ograničenja studije nije dokazana korist od tenofovira disoproksila u poređenju sa placeboom na osnovu nivoa HIV-1 RNK u plazmi u 24. nedjelji. Međutim, korist se očekuje kod populacije adolescenata na osnovu ekstrapolacije rezultata za odrasle i komparativnih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2).

Kod pacijenata liječenih tenofovir disoproksilom ili placeboom, srednja vrijednost BMD Z-skora lumbalne kičme iznosila je -1,004 i -0,809, a srednja vrijednost BMD Z-skora cijelog tijela bila je -0,866 i -0,584 na početku studije. Srednje vrijednosti promjene u 48. nedjelji (kraj dvostruko slijepe faze) bile su -0,215 i -0,165 u BMD Z-skoru lumbalne kičme i -0,254 i -0,179 u ukupnom BMD Z-skoru cijelog tijela za grupe koje su primale tenofovir disoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u grupi koja je primala tenofovir disoproksil u poređenju sa grupom koja je primala placebo. U 48. nedjelji 6 adolescenata u grupi koja je primala tenofovir disoproksil i jedan adolescent iz grupe koja je primala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u lumbalnoj kičmi (definisano kao gubitak > 4%). Kod 28 pacijenata koji su primali tenofovir disoproksil tokom 96 nedjelja, BMD Z-skorovi su se smanjili za -0,341 za lumbalnu kičmu i -0,458 za cijelo tijelo.

U studiji GS-US-104-0352, 97 prethodno liječenih pacijenata starih od 2 do 12 godina sa stabilnom virološkom supresijom koji su prethodno bili liječeni režimima koji su sadržali stavudin ili zidovudin bilo je randomizovano u grupe kojima je stavudin ili zidovudin zamenjen tenofovir disoproksilom (n = 48) ili u grupe koje su nastavile da dobijaju prvobitni režim (n = 49) tokom 48 nedjelja. U 48. nedjelji, 83% pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom i 92% pacijenata u grupi liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopija/ml. Na razliku u srazmjernom dijelu pacijenata kod kojih se zadržalo < 400 kopija/ml u 48. nedjelji uglavnom je uticao veći broj prekida terapije u grupi koja je primala tenofovir disoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91% pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom i 94% pacijenata u grupi liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopija/ml u 48. nedjelji.

Kod pedijatrijskih pacijenata zabilježena su smanjenja BMD. Kod pacijenata koji su dobili terapiju tenofovir disoproksilom ili stavudinom ili zidovudinom, srednja vrijednost BMD Z-skora lumbalne kičme iznosila je -1,034, odnosno -0,498, dok je srednja vrijednost BMD Z-skora cijelog tijela bila - 0,471, odnosno -0,386 na početku.

Srednje vrijednosti promjene u 48. nedjelji (na kraju randomizovane faze) iznosile su 0,032 odnosno 0,087 u BMD Z-skoru lumbalne kičme i -0,184 odnosno -0,027 u BMD Z-skoru cijelog tijela kod grupa liječenih tenofovir disoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kičme u 48. nedjelji u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom bila je slična onoj u grupi liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom nego u grupi liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Jedan ispitanik liječen tenofovir disoproksilom imao je značajno (> 4%) smanjenje BMD lumbalne kičme u 48. nedjelji, a to nije zabilježeno ni kod jednog ispitanika liječenog stavudinom ili zidovudinom. BMD Z-skor se smanjio za -0,012 kod lumbalne kičme i za -0,338 u cijelom tijelu kod 64 ispitanika koji su bili liječeni tenofovir disoproksilom tokom 96 nedjelja. BMD Z-skorovi nisu bili prilagođeni za tjelesnu visinu i težinu.

U studiji GS-US-104-0352 8 od 89 pedijatrijskih bolesnika (9,0 %) izloženih tenofovirdisoproksilu prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6 %) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od

kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofovir disoproksilom (medijan izloženosti tenofovir disoproksilu iznosio je 331 nedjelju).

Hronični hepatitis B

U studiji GS-US-174-0115, 106 HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih pacijenata starih od 12 do 18 godina sa hroničnom HBV infekcijom [HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/ml, povišena ALT ($\geq 2 \times$ ULN) u serumu ili povišeni nivoi ALT u serumu tokom prethodna 24 mjeseca] bilo je liječeno tenofovir disoproksilom od 245 mg (n = 52) ili je primalo placebo (n = 54) tokom 72 nedjelje. Ispitanici nisu smjeli da budu prethodno liječeni tenofovir disoproksilom, ali su mogli da dobijaju režime na bazi interferona (> 6 mjeseci prije skrininga) ili neku drugu oralnu terapiju nukleozidima/nukleotidima za HBV koja nije sadržala tenofovir disoproksil (> 16 nedjelja pre skrininga). U 72. nedjelji, ukupno je 88% (46/52) pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom i 0% (0/54) pacijenata u grupi liječenoj placebom imalo HBV DNK < 400 kopija/ml. Kod 74% (26/35) pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom ALT se normalizovao u 72. nedjelji u poređenju sa 31% (13/42) onih u grupi koja je primala placebo. Odgovor na terapiju tenofovir disoproksilom bio je komparabilan kod pacijenata koji prethodno nisu (n = 20) i onih koji jesu (n = 32) primali nukleoz(t)idne lijekove, uključujući pacijente rezistentne na lamivudin (n = 6). Devedeset pet posto pacijenata koji nisu prethodno primali nukleoz(t)idne lijekove, 84% pacijenata koji su primali nukleoz(t)idne lijekove i 83% pacijenata rezistentnih na lamivudin postiglo je HBV DNK < 400 kopija/ml u 72. nedjelji. Trideset i jedan od 32 pacijenata koji su ranije primali nukleoz(t)idne lijekove primalo je i lamivudin.

U 72. nedjelji, 96% (27/28) imunološki aktivnih pacijenata (HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/ml, ALT u serumu $> 1,5 \times$ ULN) u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom i 0% (0/32) pacijenata u grupi koja je primala placebo imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml. Sedamdeset pet procenata (21/28) imunološki aktivnih pacijenata u grupi liječenoj tenofovir disoproksilom imalo je normalnu vrijednost ALT-a u 72. nedjelji u poređenju sa 34% (11/32) onih u grupi liječenoj placebom.

Nakon 72 nedjelje slijepog, randomizovanog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofovir disoproksilom do 192. nedjelje. Nakon 72 nedjelje, održana je virološka supresija kod bolesnika koji su primali dvostruko slijepo tenofovir disoproksil nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje tenofovir disoproksilom (skupina tenofovir disoproksil-tenofovir disoproksil): 86,5% (45/52) bolesnika u skupini tenofovir disoproksil-tenofovir disoproksil imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml u 192. nedjelji. Kod bolesnika koji su primali placebo tokom dvostruko slijepog perioda, udio bolesnika s HBV DNK < 400 kopija/ml naglo je porastao nakon što su počeli liječenje s otvorenim tenofovir disoproksilom (skupina PLB-tenofovir disoproksil): 74,1% (40/54) bolesnika u skupini PLB-tenofovir disoproksil imalo je HBV DNK < 400 kopija/ml u 192. nedjelji. U skupini tenofovir disoproksil-tenofovir disoproksil udio bolesnika s normalizovanim nivoom ALT-a u 192. nedjelji bio je 75,8% (25/33) kod onih koji su na početku bili HBeAg pozitivni, te 100,0% (2 od 2 bolesnika) kod onih koji su na početku bili HBeAg negativni. Sličan postotak bolesnika u skupinama tenofovir disoproksil-tenofovir disoproksil i PLB-tenofovir disoproksil (37,5% odnosno 41,7%) imalo je anti-HBe serokonverziju do 192. nedjelje. Podaci ispitivanja GS-US-174-0115 o mineralnoj gustoći kostiju (BMD, engl. Bone Mineral Density) prikazani su u Tabeli 8:

Tabela 8: Procjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 72. i 192. nedjelji

	Na početku		72. nedjelja		192. nedjelja	
	Tenofovir disoproksil - tenofovir disoproksil	PLB-tenofovir disoproksil	Tenofovir disoproksil - tenofovir disoproksil	PLB-tenofovir disoproksil	Tenofovir disoproksil - tenofovir disoproksil	PLB-tenofovir disoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kičme	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)

Srednja vrijednost promjene(SD) BMD Z-rezultata ^a lumbalne kičme u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	0,10 (0,543)
Srednja vrijednost BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD-a lumbalne kičme za najmanje 6% ^b	N/P	N/P	1,9% (1 bolesnik)	0%	3,8% (2 bolesnika)	3,7% (2 bolesnika)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6% ^b	N/P	N/P	0%	0%	0%	1,9% (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kičme u %	N/P	N/P	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Srednja vrijednost povećanja BMD-a cijelog tijela u %	N/P	N/P	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

N/P = Nije primjenjivo

^a BMD Z-rezultat nije prilagođen za tjelesnu visinu i težinu

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 nedjelje

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativih i HBeAg pozitivnih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s hroničnim hepatitisom B liječeno je tenofovir disoprosilom od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg (n = 60) ili placebo (n = 29) jedanput na dan tokom 48 nedjelja. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofovir disoprosilom, morali su imati razinu HBV DNK > 105 kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) i ALT > 1,5 × gornja granica normale (GGN) na probiru. U 48. nedjelji, ukupno je 77% (46 od 60) bolesnika u skupini liječenoj tenofovir disoprosilom i 7% (2 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo imalo nivo HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml).

U 48. nedjelji ALT se normalizovao u 66% (38 od 58) bolesnika u skupini liječenoj tenofovir disoprosilom u poređenju s 15% (4 od 27) bolesnika u skupini koja je primala placebo. U dvadeset pet posto (14 od 56) bolesnika u skupini koja je primala tenofovir disoprosil i 24% (7 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo došlo je do HBeAg serokonverzije u 48. nedjelji.

Odgovor na liječenje tenofovir disoprosilom bio je uporediv u prethodno neliječenih i prethodno liječenih ispitanika sa 76% (38/50) prethodno neliječenih i 80% (8/10) prethodno liječenih ispitanika koji su postigli HBV DNK < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) u 48. nedjelji.

Odgovor na liječenje tenofovir disoprosilom takođe je bio sličan u početno HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih ispitanika sa 77% (43/56) HBeAg pozitivnih i 75,0% (3/4) HBeAg negativnih

ispitanika koji su postigli HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48.nedjelji. Distribucija HBV genotipova na početku ispitivanja bila je slična u skupinama tenofovir disoproksila i placebo. Većina je ispitanika bila genotipa C (43,8%) ili D (41,6%) uz manju i sličnu učestalost genotipova A i B (6,7% svaki). Samo je jedan ispitanik randomizovan u skupinu tenofovir disoproksila imao genotip E na početku. Uopšteno su odgovori na liječenje tenofovir disoproksilom bili slični za genotipove A, B, C i E [75-100% ispitanika postiglo je HBV DNK < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48. nedjelji] s manjom stopom odgovora kod ispitanika s infekcijom genotipom D (55%).

Nakon najmanje 48 nedjelja slepog, randomizovanog ispitivanja, svaki ispitanik je mogao da se prevede na otvorenu terapiju tenofoviridizoproksilom do 192. nedjelje. Nakon nedjelje 48, virološka supresija se održavala kod ispitanika koji su primali dvostuko slijepo tenofoviridizoproksil nakon čega je slijedila otvorena terapija tenofoviridizoproksilom (TDF-TDF grupa): 83,3% (50/60) ispitanika u grupi TDFTDF je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL (69 i.j./mL) u nedjelji 192. Među ispitanicima koji su primali placebo tokom dvostruko slijepog perioda, procenat ispitanika sa HBV DNK < 400 kopija/mL naglo se povećao nakon primanja otvorene terapije sa TDF (PLB-TDF grupa): 62,1% (18/29) ispitanika u PLB-TDF grupi je imalo HBV DNK < 400 kopija/mL u nedjelji 192. Procenat ispitanika sa normalizovanim ALT u nedjelji 192 u TDF-TDF i PLB-TDF grupama je bio 79,3%, odnosno 59,3% (bazirano na centralnim laboratorijskim kriterijumima), Sličan procenat ispitanika u TDF-TDF i PLBTDF grupama (33,9% odnosno 34,5%) je imao serokonverziju HBeAg do 192. nedjelje. Ni jedan ispitanik iz obe grupe nije imao serokonverziju HBsAg do nedjelje 192. Procenat odgovora na tretman u nedjelji 192 održavao se za sve genotipove A,B i C (80-100%) u TDF-TDF grupi. U nedjelji 192, i dalje je zapažan slabiji odgovor kod ispitanika sa infekcijom genotipom D (77%), ali sa poboljšanjem u poređnju sa rezultatima nedjelje 48 (55%).

Podaci o mineralnoj gustoći kostiju (BMD) iz ispitivanja GS-US-174-0144 sažeto su navedeni u Tabeli 9:

Tabela 9: Procjena mineralne gustine kostiju na početku ispitivanja, u 48. i 192. nedjelji

	Početak studije		48. nedjelja		192. nedjelja	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Srednja vrijednost	-0,08	-0,31	-0,09	-0,16	-0,20	-0,38
	(1,044)	(1,200)	(1,056)	(1,234)	(1,032)	(1,344)

(SD) BMD Z-skora lumbalnog dijela kičme						
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-skora lumbalnog dijela kičme u odnosu na početak studije	NP	NP	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-skora cijelog tijela	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-skora cijelog tijela u odnosu na početak studije	NP	NP	-0,18 (0,514)	0,26 (0,0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativno smanjenje BMD lumbalnog dijela kičme od najmanje 4% ^a	NP	NP	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kumulativno smanjenje BMD cijelog tijela od najmanje 4% ^a	NP	NP	6,7%	0%	6,7%	0%
Srednje povećanje BMD lumbalnog dijela	NP	NP	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

kičme u % ^b						
Srednje povećanje BMD cijelog tijela u %	NP	NP	4,6%	8,7%	23,7%	27,2%

N/P = nije primjenjivo

^aNije bilo dodatnih ispitanika sa $\geq 4\%$ BMD nakon nedjelje 48

Evropska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tenofovir disoproksila u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s HIV-om i hroničnim hepatitisom B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Tenofovir disoproksil je ester rastvorljiv u vodi, prolijek koji se *in vivo* brzo pretvara u tenofovir i formaldehid.

Tenofovir se u ćelijama pretvara u tenofovirofosfat i u aktivni sastojak tenofovirdifosfat.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tenofovir disoproksila kod pacijenata sa HIV infekcijom, tenofovir disoproksil se brzo apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovir disoproksila zajedno sa obrokom kod pacijenata sa HIV infekcijom pacijenata dovelo je do srednjih (% koeficijenta varijacije) vrijednosti C_{max} tenofovira od 326 (36,6%) ng/ml, AUC od 3324 (41,2%) ng·h/ml i C_{min} od 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksimalne koncentracije tenofovira su zabilježene u serumu u roku od jednog sata nakon doziranja natašte i u roku od dva sata kada se uzima sa hranom. Oralna bioraspoloživost tenofovira iz tenofovir disoproksila kod pacijenata natašte bila je približno 25%. Primjena tenofovir disoproksila zajedno sa obrokom sa visokim sadržajem masti povećala je oralnu bioraspoloživost, kada se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40%, a C_{max} za približno 14%. Nakon prve doze tenofovir disoproksila primjenjene kod pacijentima nakon uzimanja hrane, medijana C_{max} u serumu kretala se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofovir disoproksila sa lakim obrokom nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku tenofovira.

Distribucija

Nakon intravenske primjene procjenjeno je da je volumen distribucije tenofovira u stanju ravnoteže bio približno 800 ml/kg. Nakon oralne primjene tenofovir disoproksila tenofovir se distribuira u većinu tkiva, a najviše koncentracije su se javile u bubregu, jetri i intestinalnom sadržaju (pretkliničke studije). *In vitro* vezivanje tenofovira za proteine plazme ili seruma bilo je manje od 0,7, odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro studije su pokazale su da ni tenofovir disoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Također, u koncentracijama koje su znatno više (približno 300 puta) od onih koje su zabilježene *in vivo* tenofovir nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijekova koji se odvija posredstvom bilo kog od glavnih humanih izoforma CYP450 uključenih u biotransformaciji lijekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ili CYP1A1/2). U koncentraciji od 100 µmol/l tenofovir disoproksil nije imao nikakav uticaj ni na koji od izoformi CYP450, osim na CYP1A1/2, gde je zabilježeno malo (6%), ali statistički značajno smanjenje metabolizma supstrata CYP1A1/2. Na osnovu tih podataka, nije vjerovatno da može da dođe do klinički značajnih interakcija koje uključuju tenofovir disoproksil i lijekove koji se metabolišu putem CYP450.

Eliminacija

Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromjenjenom obliku u urinu nakon intravenske primjene. Procjenjeno je da prividni klirens tenofovira iznosi približno 230 ml/h/kg (približno 300

ml/min). Procjenjeno je da bubrežni klirens iznosi približno 160 ml/h/kg (približno 210 ml/min), što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira. Nakon oralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati.

Studije su utvrdile da je put aktivne tubularne sekrecije tenofovira influks u proksimalne tubularne ćelije putem humanih organskih anjonskih transportera (hOAT) 1 i 3 i efluks u urin putem proteina 4 (MRP 4) višestruko rezistentniji na lijekove.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tenofovira je nezavisna od doze tenofovir disoproksila u rasponu doza od 75 do 600 mg i na nju ne utiču ponovljene doze bilo koje jačine.

Starost

Farmakokinetičke studije nisu provedene kod starijih osoba (starijih od 65 godina).

Pol

Ograničeni podaci o farmakokinetici tenofovira kod žena ne ukazuju na značajniji uticaj pola.

Etnička pripadnost

Farmakokinetika nije specifično ispitivana kod različitih etničkih grupa.

Pedijatrijska populacija

HIV-1

Farmakokinetika tenofovira u stanju ravnoteže procjenjivana je kod 8 adolescentnih pacijenata sa HIV infekcijom (starih od 12 do 18 godina) sa tjelesnom težinom ≥ 35 kg. Srednja vrijednost (\pm SD) C_{max} iznosi $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, a AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Izloženost tenofoviru postignuta kod adolescentnih pacijenata koji su oralno dobijali dnevnu dozu tenofovir disoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti koja je postignuta kod odraslih koji su primali dozu tenofovir disoproksila od 245 mg jednom na dan.

Hronični hepatitis B: Izloženost tenofoviru, u stanju ravnoteže, kod adolescenata (starih od 12 do 18 godina) sa HIV infekcijom koji su oralno primali dnevnu dozu tenofovir disoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj kod odraslih koji su primali dozu tenofovir disoproksila od 245 mg jednom na dan.

Izloženost tenofoviru kod pedijatrijskih bolesnika inficiranih HBV-om u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali oralne dnevne doze tenofovir disoproksila od 6,5 mg/kg tjelesne mase, do najveće doze od 245 mg bila je slična izloženostima postignutima kod pedijatrijskih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali jednu dnevnu dozu tenofovir disoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofovir disoproksila.

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene sa tabletama tenofovir disoproksila od 245 mg kod dece mlađe od 12 godina ili sa oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira su utvrđeni nakon primjene pojedinačne doze tenofovir disoproksila od 245 mg kod 40 odraslih pacijenata koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a a ni virusom HBV-a, sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, definisanim prema početnoj vrijednosti klirensa kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je CrCl > 80 ml/min; blago oštećenje kod CrCl = 50-79 ml/min; umjereno oštećenje kod CrCl = 30-49 ml/min i teško oštećenje kod CrCl = 10-29 ml/min). U poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega srednja se vrijednost (% koeficijenta varijacije) izloženosti tenofoviru povećala sa 2.185 (12%) ng·h/ml kod ispitanika sa CrCl > 80 ml/min na 3.064 (30%) ng·h/ml kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6.009 (42%) ng·h/ml kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega i 15.985 (45%) ng·h/ml kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Očekuje se da će preporuke vezane za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uz povećane intervale doziranja, dovesti do viših maksimalnih koncentracija u plazmi i nižih nivoa C_{min} kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Nisu poznate kliničke implikacije toga.

Kod pacijenata sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi (CrCl < 10 ml/min) kojima je potrebna hemodijaliza, koncentracije tenofovira između dijaliza znatno su se povećale tokom 48 sati i dostigle srednju vrijednost C_{max} od 1032 ng/ml i srednju vrijednost AUC_{0-48h} od 42.857 ng·h/ml.

Odobreno
ALMBIH
19.12.2024.

Preporu čuje se prilagođavanje intervala doziranja za dozu od 245 mg tenofovir disoproksila kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 ml/min i kod pacijenata koji već imaju bolest bubrega u terminalnoj fazi kojima je potrebna dijaliza (vidjeti odio 4.2).

Farmakokinetika tenofovira nije ispitivana kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi kao ni kod pacijenata sa bolešću bubrega u terminalnom stadijumu (ESRD) koji se liječe peritonealnom dijalizom ili drugim oblicima dijalize.

Farmakokinetika tenofovira nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se dale preporuke vezane za doziranje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Pojedinačna doza tenofovir disoproksila od 245 mg primjenjena je kod odraslih pacijenata bez HIV infekcije, bez HBV infekcije, koji su imali različit stepen oštećenja funkcije jetre definisan prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se značajno promjenila kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre, što ukazuje da kod tih ispitanika nije potrebno prilagođavanje doze. Kod normalnih ispitanika srednje vrijednosti (%CV) C_{max} i AUC-∞ tenofovira bile su 223 (34,8%) ng/ml odnosno 2.050 (50,8%) ng·h/ml, u poređenju sa 289 (46,0%) ng/ml i 2.310 (43,5%) ng·h/ml kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre, i 305 (24,8%) ng/ml i 2.740 (44,0%) ng·h/ml kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Intracelularna farmakokinetika

U neproliferativnim humanim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) utvrđeno je da je polu život tenofovir difosfata oko 50 sati, dok je poluživot u fitohemaglutinin stimulisanim PBMC-u približno 10 sati.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjedosti lijeka

Nekliničke farmakološke studije o bezbjedosti tenofovir disoproksila otkrivaju da nema posebne opasnosti po ljude. Studije o ponovljenim dozama na pacovima, psima i majmunima pri nivoima izloženosti većim od ili jednakim nivoima kliničke izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu uključuju renalnu i toksičnost koštanog tkiva i smanjenje serumske koncentracije natrijuma. Toksičnost za koštano tkivo je dijagnosticirana kao osteomalacija (majmuni) i umanjena BMD (pacovi i psi). Do toksičnosti za koštano tkivo kod mlađih odraslih pacova i pasa je došlo pri izloženostima ≥ 5 puta od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; do toksičnosti za kosti kod mlađih inficiranih majmuna je došlo pri vrlo visokim izloženostima koje je pratilo potkožno doziranje (≥ 40 puta od izloženosti pacijenata). Nalazi u studijama na majmunima i pacovima pokazuju da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata povezano sa primjenom lijeka s potencijalnom sekundarnom redukcijom u BMD-u.

Studije genotoksičnosti su otkrile pozitivne rezultate u *in vitro* ispitivanju mišjeg limfoma, dvoznačne rezultate u jednoj od bakterijskih kultura korišćenoj u Ames testu i slabo pozitivnim rezultatima u UDS testu kod primarnih hepatocita kod pacova. Međutim, bio je negativan u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa koštane srži miševa.

Studije oralne karcinogenosti kod pacova i miševa su samo otkrile rijetku pojavu duodenalnih tumora pri ekstremno visokoj dozi kod miševa. Ovi tumori vjerovatno neće biti od značaja za ljude.

Studije o reproduktivnoj toksičnosti kod miševa i zečeva nisu pokazala nikakve efekte na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Međutim, tenofovir disoproksil umanjuje indeks vitalnosti i težine mladunčadi u studijama o periodu postnatalne toksičnosti pri toksičnim dozama kod majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza

Celuloza, mikrokristalna 112 (E 460)

Skrob, preželatinozni (kukuruzni)
Kroskarmeloza natrijum
Magnezijum stearat (E470b)

Film obloga

Indigo karmin aluminijum lake (E132)
Titan-dioksid (E171)
Poli (vinilalkohol) (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage na temperaturi do 30°C. Čuvati bocu dobro zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Unutrašnje pakovanje je HDPE boca sa bezbjednim zatvaranjem za djecu i sa plastičnim HDPE kanisterom unutar boce koji sadrži silika gel.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca sa 30 film tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Neupotrijebljeni lijekovi ili otpadni materijal treba se odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Remedica Ltd
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

Remedica Ltd
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-10144/23 od 19.12.2024. godine