

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**Tenoviral**  
245 mg  
Film tableta  
*tenofovir*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži 245 mg tenofovir disoproksila u obliku fumarata.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom: Svaka tableta sadrži 182,56 mg laktoza granula.

Za punu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta  
Svijeto plava do plava, bikonveksna film tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Infekcija virusom HIV-1*

Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete su indicirane u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1.

Dokaz uspješnosti Tenovirala u liječenju odraslih s infekcijom virusom HIV-1 temelji se na rezultatima jednog ispitivanja u prethodno neliječenih bolesnika, uključujući bolesnike s visokim virusnim opterećenjem (> 100.000 kopija/ml) i ispitivanja u kojima je Tenoviral dodan stabilnoj osnovnoj terapiji (uglavnom trojna terapija) u bolesnika koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, ali su imali rani virološki neuspjeh (< 10.000 kopija/ml, gdje je većina bolesnika imala < 5.000 kopija/ml).

Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete također su indicirane za liječenje adolescenata s infekcijom virusom HIV-1 koji su u dobi od 12 do < 18 godina i imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir Tenovirala za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima mora se temeljiti na individualnom ispitivanju virusne rezistencije i/ili prethodnom liječenju bolesnika.

##### *Infekcija virusom hepatitisa B*

Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete su indicirane za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s:

- kompenziranom bolešću jetre, s dokazom aktivne replikacije virusa, trajno povišenim razinama serumske alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom (vidjeti dio 5.1)
- dokazom virusa hepatitisa B rezistentnog na lamivudin (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).
- dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina s:

- kompenziranom bolešću jetre i dokazom imunološki aktivne bolesti, tj. aktivnom replikacijom virusa i trajno povišenim razinama ALT-a u serumu ili histološki dokazanom umjerenom do teškom upalom i/ili fibrozom. U pogledu odluke o uvođenju liječenja u pedijatrijskih bolesnika, vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om i/ili u liječenju kroničnog hepatitisa B.

##### Doziranje

###### *HIV-1 i kronični hepatitis B*

*Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine  $\geq 35$  kg:*

Preporučena doza Tenovirala za liječenje infekcije virusom HIV-a ili za liječenje kroničnog hepatitisa B je 245 mg (jedna tableta), primijenjena peroralno, a uzima se jedanput na dan.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika (adolescenata) treba se temeljiti na pažljivom razmatranju potreba pojedinog bolesnika te se trebaju uzeti u obzir trenutne smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući početnu vrijednost histoloških značajki. Potrebno je razmotriti koristi dugoročne virusne supresije uz nastavak liječenja nasuprot riziku od produljenog 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 kompenziranom bolešću jetre uslijed HBeAg pozitivnog kroničnog hepatitisa B te najmanje 12 mjeseci u bolesnika s HBeAg negativnom bolešću.

##### Trajanje liječenja u odraslih i adolescentnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih bolesnika bez ciroze, liječenje se mora primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon potvrđene HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i HBV DNA s detekcijom anti-HBe na dvama uzastopnim uzorcima seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili sve do HBs serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4). Serumske razine ALT i HBV DNA moraju se redovito nadzirati nakon prestanka liječenja, kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps.
- Kod HBeAg negativnih bolesnika bez ciroze, liječenje se mora primjenjivati najmanje do pojave HBs serokonverzije ili do dokaza gubitka djelotvornosti. Prekid liječenja također se može razmotriti nakon što je postignuta stabilna virusna supresija (tj. najmanje 3 godine) pod uvjetom da se razine serumskog ALT-a i HBV DNA redovito prate nakon prekida liječenja kako bi se uočio svaki kasni virološki relaps. Kod produženog liječenja dužeg od 2 godine, preporučuje se redovno ponavljati preglede, kako bi se potvrdilo da je nastavak izabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika.

U odraslih bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid liječenja.

###### *Pedijatrijska populacija*

Tenofovirdizoproksil je također dostupan u obliku granula za liječenje infekcije virusom HIV-1 i kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i u obliku tableta smanjene jačine za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost tenofovirdizoproksil u djece s infekcijom virusom HIV-1 ili djece s kroničnim hepatitisom B mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### *Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Tenovirala, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Tenoviral s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Tenovirala a prošlo je više od 12 sati i već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povraća, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja Tenovirala, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Tenovirala, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Ne postoje podaci na osnovi kojih bi se mogla preporučiti doza za bolesnike starije od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tenofovir se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost tenofoviru povećava se u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

### Odrasli

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofovirdizoproksila u odraslih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), a podaci o sigurnosti dugoročne primjene kod blagog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) još nisu procijenjeni. Stoga u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega tenofovirdizoproksil treba koristiti samo ako se smatra da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike.

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

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju tenofovirdizoproksila u dozi od 245 mg jedanput na dan u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

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

Za bolesnike koji ne mogu uzimati tenofovirdizoproksil u obliku granula mogu se primjenjivati produženi intervali između doza 245 mg filmom obloženih tableta. Na temelju modela podataka o farmakokinetici jednokratnih doza u ispitanika koji su bili HIV negativni i koji nisu bili zaraženi virusom hepatitisa B, a imali su oštećenje funkcije bubrega različitih stupnjeva, uključujući i bubrežnu bolest u završnoj fazi za koju je bila potrebna hemodijaliza, može se primjenjivati doza od 245 mg tenofovirdizoproksila svakih 48 sati, ali ona nije potvrđena u kliničkim ispitivanjima. Zato je u tih bolesnika nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Za bolesnike koji ne mogu uzimati tenofovirdizoproksil u obliku granula i bez dostupnog zamjenskog liječenja mogu se primjenjivati produženi intervali između doza 245 mg filmom obloženih tableta kako slijedi:

Teško oštećenje funkcije bubrega: 245 mg tenofovirdizoproksila može se primijeniti svakih 72-96 sati (doziranje dva puta na tjedan).

Bolesnici na hemodijalizi: 245 mg tenofovirdizoproksila može se primijeniti svakih 7 dana nakon završetka postupka hemodijalize\*.

Te prilagodbe intervala između doza nisu potvrđene kliničkim ispitivanjima. Simulacije navode na zaključak da produženi interval između doza Tenoviral 245 mg filmom obloženih tableta nije optimalan i može dovesti do povećane toksičnosti i eventualno do neadekvatnog odgovora. Zbog toga je nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

\* Općenito vrijedi: doziranje jedanput na tjedan pod pretpostavkom tri hemodijalize na tjedan, svaka u trajanju od približno 4 sata ili nakon 12 sati kumulativne hemodijalize.

Za bolesnike s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi nije moguće dati preporuke doziranja.

#### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena tenofoviridizoproksila u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Ako se prekine liječenje Tenoviralom u bolesnika s kroničnim hepatitisom B i s istovremenom infekcijom virusom HIV-a ili bez nje, te je bolesnike potrebno pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

Tablete Tenoviral potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

U iznimnim okolnostima, Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete mogu se primijeniti nakon otapanja tablete u najmanje 100 ml vode, soka od naranče ili soka od grožđa.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Općenito

Testiranje na protutijela na HIV mora se preporučiti svim bolesnicima inficiranim HBV-om prije početka terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti niže navedeni odlomak *Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om*).

#### *Hepatitis B*

Bolesnici moraju biti podučeni o tome da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HBV-a drugima putem spolnog kontakta ili putem krvi. Bolesnici moraju i dalje primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

#### Istovremena primjena drugih lijekova

- Tenoviral se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Tenoviral se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.
- Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina ne preporučuje se (vidjeti dio 4.5).

#### Trojna terapija nukleozidima/nukleotidima

Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u početnom stadiju u bolesnika s HIV-om kada se tenofoviridizoproksil kombinirao s lamivudinom i abakavirom, kao i s lamivudinom i didanozinom u režimu liječenja jedanput na dan.

#### Učinci na bubrege i kosti u odrasloj populaciji

##### *Učinci na bubrege*

Tenofovir se primarno eliminira putem bubrega. Pri primjeni tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi, zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

##### *Praćenje funkcije bubrega*

Preporučuje se, prije nego se započne terapija tenofoviridizoproksilom, izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika te također pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega, potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

### *Nadzor bubrega*

Ako je fosfat u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg odraslog bolesnika koji prima tenofoviridizoproksil, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Također treba razmotriti mogućnost prekida liječenja tenofoviridizoproksilom u odraslih bolesnika u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 ml/min ili u kojih je fosfat u serumu snižen na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja tenofoviridizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

### *Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti*

Treba izbjegavati uporabu tenofoviridizoproksila istovremeno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka (npr. aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2). Ako se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i nefrotoksičnih lijekova ne može izbjeći, potrebno je svakog tjedna provjeravati funkciju bubrega.

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su liječeni tenofoviridizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se tenofoviridizoproksil primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Veći rizik od oštećenja funkcije bubrega zabilježen je u bolesnika koji primaju tenofoviridizoproksil u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavinom ili kobicistatom. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u tih bolesnika (vidjeti dio 4.5). U bolesnika s bubrežnim čimbenicima rizika treba pažljivo procijeniti istovremenu primjenu tenofoviridizoproksila s pojačanim inhibitorom proteaze.

Tenofoviridizoproksil nije bio klinički ocijenjen u bolesnika koji primaju lijekove s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine poput humanih prijenosnika organskih aniona (hOAT) 1 i 3 ili MRP 4 (npr. cidofovir, poznati nefrotoksični lijek). Ti bubrežni transportni proteini mogu biti odgovorni za tubularnu sekreciju i djelomično za bubrežnu eliminaciju tenofovira i cidofovira. Posljedično, mogla bi se promijeniti farmakokinetika tih lijekova s istim bubrežnim putem sekrecije, uključujući transportne proteine hOAT 1 i 3 ili MRP 4, ako se istovremeno primjenjuju. Osim kada je to jasno potrebno, ne preporučuje se istovremena primjena tih lijekova s istim bubrežnim putem sekrecije, ali ako se takva primjena ne može izbjeći, funkcija bubrega mora se pratiti jedanput na tjedan (vidjeti dio 4.5).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Sigurnost primjene tenofoviridizoproksila za bubrege ispitana je u vrlo ograničenom stupnju samo u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min).

*Odrasli bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi:* Sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksila istraživana je samo u vrlo ograničenoj mjeri kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog toga se tenofoviridizoproksil smije primjenjivati samo ako se ocijeni da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza ne preporučuje se primjena tenofoviridizoproksila. Ako ne postoji drugi oblik liječenja, interval doziranja mora se prilagoditi, a funkcija bubrega detaljno pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### *Učinci na kosti*

Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Tenofoviridizoproksil ujedno može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). U 144-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika inficiranih HIV-om u kojemu je uspoređivan tenofoviridizoproksil sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje su liječene skupine zapažena mala smanjenja BMD-a kuka i kralježnice. Smanjenja BMD-a kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti, bile su u 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom. Smanjenja BMD-a kuka bila su do 96. tjedna značajno veća u toj

skupini. No u ovom ispitivanju tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoprosilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofoviridizoprosila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoprosila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na abnormalnosti na kostima, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

#### Učinci na bubrege i kosti u pedijatrijske populacije

Nije sigurno kakvi su dugotrajni učinci koštane i bubrežne toksičnosti. Štoviše, ne može se u potpunosti potvrditi da je bubrežna toksičnost reverzibilna. Stoga se preporučuje multidisciplinarni pristup kako bi se u svakom pojedinom slučaju primjereno odredio omjer koristi i rizika liječenja, odlučilo o odgovarajućem praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) i razmotrila potreba za nadomještanjem.

#### *Učinci na bubrege*

U kliničkom ispitivanju GS-US-104-0352 u pedijatrijskih su bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina zabilježene bubrežne nuspojave sukladne proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

#### *Praćenje funkcije bubrega*

Funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) treba procijeniti prije početka liječenja i pratiti tijekom liječenja kao u odraslih (vidjeti gore).

#### *Liječenje kod oštećene funkcije bubrega*

Ako se u nekog pedijatrijskog bolesnika koji prima tenofoviridizoprosil potvrdi da je fosfat u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), potrebno je ponovno procijeniti funkciju bubrega unutar jednog tjedna, uključujući mjerenje koncentracija glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se sumnja na ili se otkriju abnormalnosti, onda je potrebno dobiti stručno mišljenje nefrologa i razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoprosilom. Prekid liječenja tenofoviridizoprosilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

#### *Istovremena primjena i rizik od bubrežne toksičnosti*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Primjena tenofoviridizoprosila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoprosil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razvijaju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoprosilom.

#### *Učinci na kosti*

Tenofoviridizoprosil može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoprosilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma (vidjeti dio 5.1).

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

#### Bolest jetre

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s transplantiranom jetrom vrlo su ograničeni.

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviridizoprosila u bolesnika s infekcijom HBV-om i dekompenziranom bolešću jetre te koji imaju Child-Pugh-Turcotte (CPT) rezultat veći od 9.

Ti bolesnici mogu imati povećan rizik od ozbiljnih jetrenih ili bubrežnih nuspojava. Stoga se moraju pomno nadzirati hepatobilijarni i bubrežni parametri u ovoj populaciji bolesnika.

#### *Egzacerbacija hepatitisa*

*Reaktivacija bolesti (engl. flares) tijekom liječenja:* Spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte i karakterizira ih prolazni porast razine serumskog ALT-a. Nakon početka antivirusne terapije, u nekih bolesnika razina serumskog ALT-a može porasti (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre ovi porasti razine serumskog ALT-a obično nisu popraćeni porastom serumske koncentracije bilirubina ili dekompenzacijom jetre. Bolesnici s cirozom mogu biti izloženi većem riziku od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa i stoga se moraju pomno pratiti tijekom terapije.

*Reaktivacija bolesti nakon prekida liječenja:* Akutna egzacerbacija hepatitisa također je zabilježena u bolesnika koji su prekinuli terapiju hepatitisa B. Egzacerbacije nakon liječenja obično su povezane s porastom razina HBV DNA i čini se da je većina njih samoograničavajuća. Međutim, zabilježene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtne slučajeve. Jetrenu funkciju treba pratiti u ponovljenim intervalima s kliničkim i laboratorijskim kontrolama najmanje šest mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B. Ako je to prikladno, nastavak terapije za hepatitis B može biti opravdan. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Hepatičke reaktivacije su posebno ozbiljne, a u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre mogu ponekad imati smrtni ishod.

*Istovremena infekcija virusom hepatitisa C ili D:* Ne postoje podaci o djelotvornosti tenofovira u bolesnika koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

*Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om:* Zbog rizika od razvoja rezistencije HIV-a, tenofovidizoprosil mora se primjenjivati samo u sklopu odgovarajućeg kombiniranog antiretrovirusnog liječenja kod bolesnika istovremeno inficiranih HIV-om/HBV-om. Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećani broj abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (*combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenom ili trajnom prekidu liječenja. Međutim, treba imati na umu da porast razine ALT-a može biti dio klirensa HBV-a tijekom liječenja tenofovirom, vidjeti gornji tekst *Egzacerbacije hepatitisa*.

#### Primjena s određenim antivirusnim lijekovima protiv virusa hepatitisa C

Primijećeno je da istovremena primjena tenofovidizoprosila s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom povećava koncentraciju tenofovira u plazmi, posebno prilikom istovremene primjene s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofovidizoprosil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovidizoprosila 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 tenofovidizoprosilom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavir ili darunavir), osobito u bolesnika pod povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Kod bolesnika koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir istovremeno s tenofovidizoprosilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofovidizoprosil.

#### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom 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 i glukoze 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 nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

#### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

#### Starije osobe

Tenofovirdizoproksil se nije ispitivao u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se stariji bolesnici liječe tenofovirdizoproksilom.

#### Pomoćne tvari

Tenoviral 245 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Na temelju rezultata *in vitro* pokusa i s obzirom na poznati put izlučivanja tenofovira, potencijal za interakcije posredstvom CYP450, koje uključuju tenofovir s drugim lijekovima, je nizak.

#### Ne preporučuje se istovremena primjena

Tenoviral se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Tenoviral se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

#### Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

#### *Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima*

Kako se i tenofovir primarno eliminira putem bubrega, istovremena primjena tenofovirdizoproksila i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju preko transportnih proteina hOAT 1, hOAT 3 ili MRP 4 (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije tenofovira i/ili istovremeno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu tenofovirdizoproksila istovremeno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na, aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na to da takrolimus može utjecati na funkciju bubrega, preporučuje se pomno praćenje bolesnika u slučaju istovremenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

#### Druge interakcije

Interakcije između tenofovirdizoproksila i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.” i jedanput na dan kao „q.d.”).

**Tablica 1: Interakcije između tenofoviridizoproksila i drugih lijekova**

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<b>ANTIINFEKTIVI</b>		
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<b>Inhibitori proteaze</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Mora se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre lopinavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Mora se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Bez značajnog učinka na farmakokinetičke parametre darunavira/ritonavira. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
<b>NRTI-i</b>		

Didanozin	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemska izloženost didanozinu za 40-60 %.	Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).  Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofoviridizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
<b>Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)</b>	<b>Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin</b>	<b>Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila</b>
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	Ne postoje klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primjene tenofoviridizoproksila i entekavira.
<b>Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C</b>		

<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovir dizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovir dizoproksila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežne funkcije, ako zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><b>Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)</b></p>	<p><b>Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b></p>	<p><b>Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir dizoproksila</b></p>

<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % Cmax: ↓ 37 %</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % Cmax: ↑ 64 % Cmin: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovir dizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovir dizoproksila prilikom primjene uz ledipasvir/sofosbuvir i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i čest nadzor bubrežne funkcije, ako zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dio 4.4).</p>
--	--	--

<p>Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)</p>	<p>Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin</p>	<p>Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir dizoproksila</p>
--	--	--

<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % Cmax: ↓ 34 % Cmin: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % Cmax: ↑ 79 % Cmin: ↑ 163 %</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91 %</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><b>Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)</b></p>	<p><b>Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin</b></p>	<p><b>Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila</b></p>

<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072 AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % Cmax: ↑ 61 % Cmin: ↑ 115 %</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovir dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><b>Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)</b></p>	<p><b>Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, Cmax, Cmin</b></p>	<p><b>Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir dizoproksila</b></p>

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % Cmax: ↑ 55 % Cmin: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovidizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom 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>
---	---	--

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 52 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 46 % C<sub>min</sub>: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadziranje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C<sub>max</sub>: ↓ 47 % C<sub>min</sub>: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C<sub>max</sub>: ↑ 77 % C<sub>min</sub>: ↑ 121 %</p>	<p>Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koji sadrže efavirenz.</p>
--	--	--

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir dizoproksila
--	--	---

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovidizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 44 % C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).</p>
--	--	--

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: NP</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksila previra i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene s sofosbuvvirom/velpatasvirom/vok silaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonaviirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

<sup>1</sup>. Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom. Primjena s vremenskim odmakom (s 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.

<sup>2</sup>. Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

<sup>3</sup>. Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se dosegle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

NP = nije primjenjivo.

#### Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovir-dizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, sakvinavirom (pojačanim ritonavir), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimat/etinil estradiolom.

Tenofovir-dizoproksil se mora uzimati s hranom, jer hrana povećava bioraspodivnost tenofovira (vidjeti dio 5.2).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na postojanje malformacija i fetoneonatalno toksičnog učinka povezanog s tenofovir-dizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena tenofovir-dizoproksila tijekom trudnoće može razmotriti, ako je neophodna.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofovir-dizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofovir-dizoproksil daje majkama, uz primjenu imunoglobulina protiv hepatitisa B i cjepiva protiv hepatitisa B u dojenčadi.

U tri kontrolirana klinička ispitivanja, ukupno 327 trudnica s kroničnom infekcijom HBV-om primalo je tenofovir-dizoproksil (245 mg) jedanput na dan s početkom između 28. i 32. tjedna trudnoće pa sve do kraja 1. ili 2. mjeseca nakon porođaja; praćenje majki i njihove dojenčadi trajalo je do 12 mjeseci nakon porođaja. Na temelju ovih podataka nije utvrđen nijedan sigurnosni signal.

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dobiti svoje dojenče ako je ono primilo odgovarajuću terapiju za prevenciju prijenosa hepatitisa B pri rođenju.

Vrlo mala količina tenofovira izlučuje se u mlijeko liječenih žena te se izloženost dojenčadi tenofovirusu putem majčinog mlijeka smatra zanemarivom. Iako su dugoročni podaci ograničeni, nije zabilježena nijedna nuspojava u dojenčadi te stoga majke inficirane HBV-om koje primaju tenofovirdizoproksil mogu dobiti.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

#### Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o učinku tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak tenofovirdizoproksila na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No bolesnike je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

*HIV-1 i hepatitis B:* U bolesnika koji su primali tenofovirdizoproksil zabilježeni su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u bolesnika koji primaju tenofovirdizoproksil (vidjeti dio 4.4).

*HIV-1:* Može se očekivati da će približno jedna trećina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Te su reakcije obično blagi do umjereni gastrointestinalni događaji. Približno 1 % odraslih bolesnika koji su liječeni tenofovirdizoproksilom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih događaja.

*Hepatitis B:* Može se očekivati da će približno jedna četvrtina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovirdizoproksilom, većina kojih su blage. U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima zaraženima HBV-om, najčešće zabilježena nuspojava na tenofovirdizoproksil bila je mučnina (5,4 %).

Akutna egzacerbacija hepatitisa zabilježena je u bolesnika tijekom liječenja, kao i u onih koji su prekinuli terapiju hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava tenofovirdizoproksila temelji se na sigurnosnim podacima prikupljenima u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sve su nuspojave prikazane u tablici 2.

*Klinička ispitivanja HIV-1:* Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima HIV-1 temelji se na iskustvu iz dva ispitivanja na 653 prethodno liječena bolesnika, koji su 24 tjedna dobivali tenofovirdizoproksil (n = 443) ili placebo (n = 210) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima te također iz dvostruko slijepog komparativnog kontroliranog ispitivanja u kojem je 600 prethodno neliječenih bolesnika 144 tjedna dobivalo tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg (n = 299) ili stavudin (n = 301) u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom.

*Klinička ispitivanja hepatitisa B:* Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima hepatitisa B primarno se temelji na iskustvu iz dva dvostruko slijepa komparativna kontrolirana ispitivanja u kojima je 641 odrasli bolesnik s kroničnim hepatitisom B i kompenziranom bolešću jetre liječen s 245 mg tenofovirdizoproksila dnevno (n = 426) ili 10 mg adefovirdipivoksila dnevno (n = 215) tijekom 48 tjedana. Nuspojave primijećene tijekom nastavka liječenja do 384. tjedna bile su u skladu sa

sigurnosnim profilom tenofoviridizoproksila. Nakon početnog smanjenja za približno -4,9 ml/min (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) ili -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (prema MDRD jednadžbi [engl. *modification of diet in renal disease*]) nakon prva 4 tjedna liječenja, brzina godišnjeg smanjenja funkcije bubrega u odnosu na početnu vrijednost zabilježena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom iznosila je -1,41 ml/min godišnje (prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje (prema MDRD jednadžbi).

*Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre:* Sigurnosni profil tenofoviridizoproksila u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre procijenjen je u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju s aktivnom kontrolom (GS-US-174-0108) u kojem su odrasli bolesnici liječeni tenofoviridizoproksilom (n = 45) ili emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom (n = 45) ili entekavirom (n = 22) tijekom 48 tjedana.

U skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, 7 % bolesnika prekinulo je liječenje zbog štetnog događaja, 9 % bolesnika imalo je dokazano povećanje serumskog kreatinina od  $\geq 0,5$  mg/dl ili potvrđene fosfate u serumu  $< 2$  mg/dl kroz 48 tjedana; nije bilo statistički značajnih razlika između skupina koje su primale kombinirano liječenje tenofoviridizoproksilom i skupine na entekaviru. Nakon 168 tjedana, 16 % (7/45) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 4 % (2/45) bolesnika u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 14 % (3/22) bolesnika u skupini liječenoj entekavirom nije više podnosilo lijek. Trinaest posto (6/45) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 13 % (6/45) bolesnika u skupini liječenoj emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom i 9 % (2/22) bolesnika u skupini liječenoj entekavirom imalo je potvrđen porast kreatinina u serumu za  $\geq 0,5$  mg/dl ili potvrđene fosfate u serumu  $< 2$  mg/dl.

U 168. tjednu u ovoj populaciji bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre stopa smrtnosti iznosila je 13 % (6/45) u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 11 % (5/45) u skupini liječenoj kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila i 14 % (3/22) u skupini liječenoj entekavirom. Stopa hepatocelularnog karcinoma iznosila je 18 % (8/45) u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom, 7 % (3/45) u skupini liječenoj kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila i 9 % (2/22) u skupini liječenoj entekavirom.

Ispitanici s visokim početnim CPT rezultatom imali su veći rizik od razvoja ozbiljnih štetnih događaja (vidjeti dio 4.4).

*Bolesnici s kroničnim hepatitisom B rezistentnim na lamivudin:* Nove nuspojave na tenofoviridizoproksil nisu zabilježene u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (GS-US-174-0121) u kojem je 280 bolesnika rezistentnih na lamivudin 240 tjedana primalo liječenje tenofoviridizoproksilom (n = 141) odnosno liječenje emtricitabinom/ tenofoviridizoproksilom (n = 139).

Nuspojave za koje se smatra da su (barem moguće) povezane s liječenjem, navedene su niže u tablici 2 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana 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  $< 1/1000$ ).

**Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet**

Učestalost	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Vrlo često:	hipofosfatemija <sup>1</sup>
Manje često:	hipokalemija <sup>1</sup>
Rijetko:	laktacidoza
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	omaglica
Često:	glavobolja



Učestalost	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljevi, povraćanje, mučnina
Često:	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često:	pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Često:	povišene transaminaze
Rijetko:	jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Vrlo često:	osip
Rijetko:	angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:</i>	
Manje često:	Rabdomioliza <sup>1</sup> , mišićna slabost <sup>1</sup>
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) <sup>1,2</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	
Manje često:	povišen kreatinin, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom)
Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, akutna tubularna nekroza, nefritis, (uključujući akutni intersticijski nefritis) <sup>2</sup> , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija
Često:	umor

<sup>1</sup> Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

<sup>2</sup> Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kliničkim kontroliranim ispitivanjima tenofovirdizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

### Opis odabranih nuspojava

#### *HIV-1 i hepatitis B:*

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Pošto tenofovirdizoproksil može prouzročiti oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak profila sigurnosti primjene*). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

#### *Laktacidoza*

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofovirdizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtne ishode.

#### *HIV-1:*

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

### *Osteonekroza*

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Egzacerbacije hepatitisa tijekom liječenja*

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu liječeni nukleozidima zabilježeno je tijekom liječenja povišenje razine ALT-a > 10 puta od gornje granice normale i > 2 puta od početnih vrijednosti u 2,6 % bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil. Medijan vremena do pojave povišene razine ALT-a iznosio je 8 tjedana, a povukla se s nastavkom liječenja i u većini slučajeva bila povezana sa smanjenjem virusnog opterećenja za  $\geq 2 \log_{10}$  kopija/ml koje je prethodilo ili se podudaralo s povišenjem razine ALT-a. Tijekom liječenja preporučuje se periodično praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

#### *Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja*

U bolesnika inficiranih HBV-om javili su se klinički i laboratorijski dokazi egzacerbacija hepatitisa nakon prekida terapije hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

#### *HIV-1*

Procjena nuspojava temelji se na dva randomizirana ispitivanja (ispitivanja GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) u 184 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 2 do < 18 godina) koji su liječeni tenofoviridizoproksilom (n = 93) ili placebo/aktivnim komparatorom (n = 91) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima tijekom 48 tjedana (vidjeti dio 5.1). Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tablični prikaz nuspojava* i 5.1).

U pedijatrijskih bolesnika zabilježeno je smanjenje BMD-a. U adolescenata zaraženih virusom HIV-1, Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su primali placebo. U djece zaražene virusom HIV-1, Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su prešli na tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su ostali na svom režimu liječenja stavudinom ili zidovudinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U ispitivanju GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih bolesnika (9,0 %) izloženih tenofoviridizoproksilu (medijan izloženosti tenofoviridizoproksilu: 331 tjedan) 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 tenofoviridizoproksilom. Procijenjene vrijednosti brzine glomerularne filtracije (GFR) u sedam bolesnika iznosile su između 70 i 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Među njima su tri bolesnika imala klinički značajan pad procijenjenog GFR-a koji se poboljšao nakon prekida primjene tenofoviridizoproksila.

#### *Kronični hepatitis B*

Nuspojave su se procijenile na temelju jednog randomiziranog ispitivanja (ispitivanje GS-US-174-0115) u 106 adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina) s kroničnim hepatitisom B koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg (n = 52) ili placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna te na randomiziranom ispitivanju (ispitivanje GS-US-174-0144) u 89 bolesnika s kroničnim hepatitisom B (od 2 do < 12 godina) koji su primali liječenje tenofoviridizoproksilom (n = 60) ili placebo (n = 29) tijekom 48 tjedana. Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dio 4.8 *Tablični prikaz nuspojava* i 5.1).

U djece u dobi od 2 do < 18 godina. zaražene HBV-om opaženo je smanjenje BMD-a. Z-rezultati BMD-a opaženi u ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil bili su niži od onih opaženih u ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Druge posebne populacije

##### *Starije osobe*

Tenofoviridizoproksil se nije ispitivao u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, pa je stoga potreban oprez prilikom liječenja starijih bolesnika tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Tenofoviridizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog odraslog bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

##### Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8 i 5.3) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

### Zbrinjavanje

Tenofovir se može ukloniti hemodijalizom; medijan klirensa tenofovira hemodijalizom jest 134 ml/min. Nije poznato može li se tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Tenofoviridizoproksilfumarat jest fumaratna sol predlijeka tenofoviridizoproksila. Tenofoviridizoproksil se apsorbira i pretvara u djelatnu tvar tenofovir, koja je nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog monofosfata. Nakon toga konstitucijski izraženi stanični enzimi pretvaraju tenofovir u djelatni metabolit, tenofoviridifosfat, koji obavezno završava lanac. Tenofoviridifosfat ima unutarstanični poluživot od 10 sati u aktiviranim mononuklearnim stanicama periferne krvi (MSPK) i 50 sati u mirujućim MSPK. Tenofoviridifosfat inhibira reverznu transkriptazu virusa HIV-1 i polimerazu virusa HBV izravno se

natječući za vezno mjesto s prirodnim deoksiribonukleotidnim supstratom i, nakon ugradnje u DNA, završetkom DNA lanca. Tenofovirdifosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza  $\alpha$ ,  $\beta$ , i  $\gamma$ . U koncentracijama do 300  $\mu\text{mol/l}$  tenofovir nije pokazao učinak na sintezu mitohondrijske DNA ili na stvaranje mliječne kiseline u *in vitro* analizama.

#### *Podaci koji se odnose na HIV*

*Antivirusna aktivnost na HIV in vitro:* Koncentracija tenofovira koja je potrebna za 50 %-tnu inhibiciju ( $\text{EC}_{50}$ ) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1<sub>IIIB</sub> jest 1-6  $\mu\text{mol/l}$  u limfoidnim staničnim linijama i 1,1  $\mu\text{mol/l}$  za primarne izolate HIV-1 podtipa B u MSPK. Tenofovir također djeluje na HIV-1 podtipove A, C, D, E, F, G, i O te na HIV<sub>BaL</sub> u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz  $\text{EC}_{50}$  od 4,9  $\mu\text{mol/l}$  u MT-4 stanicama.

*Rezistencija:* Sojevi HIV-1 smanjene osjetljivosti na tenofovir i s mutacijom reverzne transkriptaze K65R bili su izdvojeni *in vitro* i u nekih bolesnika (vidjeti odlomak *Klinička djelotvornost i sigurnost*). Primjenu tenofovirdizoproksila valja izbjegavati u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnim lijekovima sa sojem koji nosi K65R mutaciju (vidjeti dio 4.4). Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima među bolesnicima koji su se prethodno liječili procijenilo se anti-HIV djelovanje 245 mg tenofovirdizoproksila protiv sojeva virusa HIV-1 s rezistencijom na nukleozidne inhibitore. Rezultati pokazuju da su bolesnici čiji je HIV izražavao 3 ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAM) koje su uključivale mutaciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W pokazali smanjeni odgovor na terapiju tenofovirdizoproksilom u dozi od 245 mg.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofovirdizoproksila u odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 koje su prethodno bile liječene i u onih koje još nisu bile liječene, dokazani su u jednom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana i jednom u trajanju od 144 tjedna.

U ispitivanju GS-99-907 sudjelovalo je 550 prethodno liječenih odraslih bolesnika koji su primali placebo ili tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/ $\text{mm}^3$ , srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 3,4  $\log_{10}$  kopija/ml (78 % bolesnika imalo je virusno opterećenje < 5.000 kopija/ml), a srednja vrijednost trajanja prethodnog liječenja HIV-a bila je 5,4 godine. Početna genotipska analiza izolata HIV-a u 253 bolesnika otkrila je da je 94 % bolesnika imalo HIV-1 mutacije za rezistenciju povezane s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, 58 % je imalo mutacije povezane s inhibitorima proteaza, a 48 % je imalo mutacije povezane s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U 24. tjednu vremenski ponderirana prosječna promjena od početne vrijednosti izražena kao  $\log_{10}$  koncentracije HIV-1 RNA (DAVG24) u plazmi iznosila je -0,03  $\log_{10}$  kopija/ml za primatelje placeba i -0,61  $\log_{10}$  kopija/ml za primatelje tenofovirdizoproksila u dozi od 245 mg ( $p < 0,0001$ ). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofovirdizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG24) za broj CD4 (+13 stanica/ $\text{mm}^3$  za tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/ $\text{mm}^3$  za placebo,  $p$ -vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofovirdizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG48 bila je -0,57  $\log_{10}$  kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNA ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u dozi od 245 mg razvilo je mutaciju K65R unutar prvih 48 tjedana.

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja s aktivnom kontrolom GS-99-903, koja je trajala 144 tjedna, ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost tenofovirdizoproksila u dozi od 245 mg u usporedbi sa stavudinom kod kombinirane primjene s lamivudinom i efavirenzom u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 279 stanica/ $\text{mm}^3$ , srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,91  $\log_{10}$  kopija/ml, 19 % bolesnika imalo je simptomatsku infekciju virusom HIV-1, a 18 % je imalo AIDS. Bolesnici su bili stratificirani prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNA i broju CD4 stanica. Četrdeset i tri posto bolesnika imalo je početno virusno opterećenje > 100.000 kopija/ml, a 39 % imalo je broj CD4 stanica < 200 stanica/ml.

Analizom bolesnika s namjerom liječenja (podaci koji su nedostajali i promjena antiretrovirusne terapije (ART) smatrale su se neuspjehom) udio bolesnika s HIV-1 RNA manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml u 48. tjednu liječenja bio je 80 % odnosno 76 % u skupini koja je primala 245 mg tenofoviridizoproksila u usporedbi s 84 % odnosno 80 % u skupini koja je primala stavudin. U 144. tjednu, udio bolesnika s HIV-1 RNA manjom od 400 kopija/ml odnosno 50 kopija/ml bio je 71 %, odnosno 68 % u skupini liječenoj s 245 mg tenofoviridizoproksila u usporedbi sa 64 % odnosno 63 % u skupini liječenoj stavudinom.

Prosječna promjena od početne vrijednosti za HIV-1 RNA i broj CD4 u 48. tjednu liječenja bila je slična u obje terapijske skupine (-3,09 i -3,09 log<sub>10</sub> kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm<sup>3</sup> u skupini 245 mg tenofoviridizoproksila, odnosno u skupini stavudina). U 144. tjednu liječenja, prosječna je promjena od početne vrijednosti ostala slična u obje terapijske skupine (-3,07 i -3,03 log<sub>10</sub> kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm<sup>3</sup> u skupini 245 mg tenofoviridizoproksila odnosno u skupini stavudina). Bez obzira na početnu vrijednost HIV-1 RNA i broj CD4, odgovor na liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila bio je konzistentan.

Mutacija K65R pojavila se u bolesnika u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u nešto višem postotku nego u skupini koja je primala aktivnu kontrolu (2,7 % prema 0,7 %). U svim je slučajevima otpornost na efavirenz ili lamivudin prethodila ili bila istovremena s razvojem K65R. U skupini koja je primala 245 mg tenofoviridizoproksila 8 bolesnika imalo je HIV koji je izražavao mutaciju K65R, koja se u njih 7 pojavila tijekom prvih 48 tjedana liječenja, a u posljednjeg bolesnika u 96. tjednu. Do 144. tjedna nije zapažen nikakav daljnji razvoj K65R. Jedan bolesnik u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil razvio je K70E supstituciju u virusu. Ni genotipske ni fenotipske analize nisu pružile dokaz drugih putova razvoja rezistencije na tenofovir.

*Podaci koji se odnose na HBV:*

*HBV antivirusna aktivnost in vitro:* In vitro antivirusna aktivnost tenofovira protiv virusa HBV analizirana je u staničnoj liniji HepG2 2.2.15. Vrijednosti EC<sub>50</sub> za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 µmol/l uz vrijednosti CC<sub>50</sub> (50 % citotoksične koncentracije) > 100 µmol/l.

*Rezistencija:* Nisu zabilježene mutacije virusa HBV povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil (vidjeti *Klinička djelotvornost i sigurnost*). U staničnim testovima sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtV173L, rtL180M, i rtM204I/V povezane s rezistencijom na lamivudin i telbivudin pokazali su 0,7 do 3,4 puta veću osjetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V i rtM250V povezane s rezistencijom na entekavir pokazali su 0,6 do 6,9 puta veću osjetljivost na tenofovir od divljeg tipa virusa. Sojevi virusa HBV koji izražavaju mutacije rtA181V i rtN236T povezane s rezistencijom na adefovir pokazali su 2,9 do 10 puta veću osjetljivost na tenofovir od virusa divljeg tipa. Virus koji sadrži mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC<sub>50</sub> 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dobrobit od tenofoviridizoproksila u kompenziranoj i dekompenziranoj bolesti pokazala se na temelju viroloških, biokemijskih i seroloških odgovora u odraslih bolesnika s HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim kroničnim hepatitisom B. Liječeni su bolesnici uključivali one koji nisu bili prethodno liječeni, one koji su prethodno bili liječeni lamivudinom ili adefovirdipivoksilom te bolesnike koji su na početku liječenja zbog mutacije bili rezistentni na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil. Dobrobit je također dokazana na temelju histoloških odgovora u kompenziranih bolesnika.

*Iskustva kod bolesnika s kompenziranom bolešću jetre tijekom 48 tjedana (ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)*

Rezultati dobiveni tijekom 48 tjedana iz dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III u kojima se uspoređivao tenofoviridizoproksil s adefovirdipivoksilom u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre prikazani su u tablici 3. Ispitivanje GS-US-174-0103 provodilo se na 266 (randomiziranih i liječenih) bolesnika pozitivnih na HbeAg, a ispitivanje GS-US-174-0102 provodilo se na 375 (randomiziranih i liječenih) bolesnika negativnih na HbeAg i pozitivnih na HBeAb.

U oba ispitivanja tenofovir-dizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovir-dipivoksil s obzirom na primarnu mjeru ishoda djelotvornosti, a to je bio potpuni odgovor na liječenje (definiran kao razine HBV DNA < 400 kopija/ml i kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze). Liječenje s 245 mg tenofovir-dizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovir-dipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze) u 48. tjednu (vidjeti tablicu 3 niže).

U ispitivanju GS-US-174-0103 značajno veći udio bolesnika u skupini koja je dobivala tenofovir-dizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu bolesnika koja je dobivala adefovir-dipivoksil te je nestanak HBsAg postignut u 48. tjednu (vidjeti tablicu 3).

**Tablica 3: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih bolesnika u 48. tjednu**

Parametar	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovir-dizoproksil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoksil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproksil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoksil 10 mg n = 90
<b>Potpuni odgovor (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologija</b> Histološki odgovor (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Medijan smanjenja HBV DNA od početne vrijednosti<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> normaliziran ALT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologija (%)</b> HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-vrijednost naspram adefovir-dipivoksila < 0,05.

<sup>a</sup> Potpuni odgovor definiran kao razine HBV DNA < 400 kopija/ml i poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

<sup>b</sup> Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

<sup>c</sup> Medijan promjene od početnih vrijednosti HBV DNA jedva da odražava razliku između početne razine HBV DNA i granice detekcije (LOD) testa.

<sup>d</sup> Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključila je samo bolesnike s ALT-om iznad gornje granice normale na početku ispitivanja. N/P = nije primjenjivo.

Tenofovir-dizoproksil bio je povezan sa značajno većim udjelom bolesnika u kojih se HBV DNA nije mogao detektirati (< 169 kopija/ml [ $< 29$  I. J./ml]); granica mjerljivosti testa na HBV Roche Cobas Taqman) u usporedbi s adefovir-dipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 % odnosno 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, odnosno 9 %).

Odgovor na liječenje tenofovir-dizoproksilom bio je usporediv u bolesnika prethodno liječenih nukleozidima (n = 51) i bolesnika koji nisu prethodno bili liječeni nukleozidima (n = 375) te kod bolesnika s normalnom razinom ALT-a (n = 21) i abnormalnom razinom ALT-a (n = 405) na početku, kad su ispitivanja GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 kombinirana. Četrdeset i devet od 51 bolesnika

koji su primali nukleozide bilo je prethodno liječeno lamivudinom. U 73 % bolesnika koji su primali nukleozide i 69 % bolesnika koji prethodno nisu primali nukleozide postigao se potpuni odgovor na liječenje; u 90 % bolesnika koji su primali nukleozide i 88 % bolesnika koji nisu primali nukleozide postigla se supresija HBV DNA na razinu manju od 400 kopija/ml. U svih bolesnika s normalnom početnom razinom ALT-a i 88 % bolesnika s abnormalnom početnom razinom ALT-a postigla se supresija HBV DNA na razinu manju od 400 kopija/ml.

*Iskustva nakon 48. tjedna u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103*

U ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 nakon uzimanja dvostruko slijepo terapije tijekom 48 tjedana (ili 245 mg tenofoviridizoproksila ili 10 mg adefovirdipivoksila) bolesnici su bez prekida liječenja prešli u otvoreno ispitivanje tenofoviridizoproksila. U ispitivanju GS-US-174-0102, 77 % bolesnika nastavilo je liječenje tijekom 384 tjedna, dok je u ispitivanju GS-US-174-0103 to učinilo 61 % bolesnika. U 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu supresija virusa, i biokemijski i serološki odgovori bili su održani uz nastavak liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti tablice 4 i 5 niže).

**Tablica 4: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg negativnih bolesnika u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju**

Parametar <sup>a</sup>	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)											
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125					
Tjedan	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>e</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) normaliziran ALT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) nestanak HBeAg/ 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
nestanak HBsAg/ serokonverzija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Temelji se na algoritmu dugoročne promjene (LTE analiza) - Bolesnici koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju bilo kada prije 384. tjedna zbog postizanja protokolom definirane mjere ishoda i oni koji su dovršili 384 tjedna liječenja uključeni su u nazivnik.

<sup>b</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>c</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>d</sup> Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s razinom ALT-a iznad GGN na početku ispitivanja.

<sup>e</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>f</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>g</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

<sup>h</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

<sup>i</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja. <sup>j</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

<sup>k</sup> Jedan bolesnik u ovoj skupini postao je HBsAg negativan prvi put na kontrolnom pregledu u 240. tjednu i bio je u ispitivanju u vrijeme prestanka prikupljanja podataka. Međutim u tog ispitanika nestanak HBsAg bio je naposljetku potvrđen na sljedećem kontrolnom pregledu.

<sup>l</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>m</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>n</sup> Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofoviridizoproksilom (KM-tenofoviridizoproksil).

<sup>o</sup>48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

P48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

N/P = nije primjenjivo.

**Tablica 5: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg pozitivnih bolesnika u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju**

Parametar <sup>a</sup>	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)											
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90					
Tjedan	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> normaliziran ALT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologija (%)</b>												
nestanak HBeAg/	26/	29/	34/	38/	37/	30/	24/	33/	36/	38/	40/	35/
serokonverzija	23	23	25	30	25	20	20	26	30	31	31	24
nestanak HBsAg/	5/	8/	11/	11/	12/	15/	6/	8/	8/	10/	11/	13/
serokonverzija	4	6 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	8 <sup>l</sup>	8 <sup>l</sup>	12 <sup>l</sup>	5	7 <sup>g</sup>	7 <sup>g</sup>	10 <sup>l</sup>	10 <sup>l</sup>	11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Temelji se na algoritmu dugoročne promjene (LTE analiza) - Bolesnici koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju bilo kada prije 384. tjedna zbog postizanja protokolom definirane mjere ishoda i oni koji su dovršili 384 tjedna liječenja uključeni su u nazivnik.

<sup>b</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>c</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>d</sup> Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo bolesnike s razinom ALT-a iznad GGN na početku ispitivanja.

<sup>e</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>f</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>g</sup> Prikazani brojevi su kumulativni postoci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

<sup>i</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

<sup>j</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

<sup>k</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

<sup>l</sup> Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofoviridizoproksilom (KM-tenofoviridizoproksil).

<sup>m</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>n</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 jedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

<sup>o</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

<sup>p</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

Spareni podaci biopsije jetre na početku i u 240. tjednu ispitivanja bili su dostupni za 331/489 bolesnika koji su ostali u ispitivanjima GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 u 240. tjednu (vidjeti tablicu 6 niže). 95 % (225/237) bolesnika bez ciroze na početku i 99 % (93/94) bolesnika s cirozom na početku nisu imali nikakve promjene fibroze niti poboljšanje fibroze (Ishakova ljestvica

fibroze). Od 94 bolesnika s cirozom na početku (5-6 bodova na Ishakovoj ljestvici fibroze), 26 % (24) nije imalo nikakve promjene u rezultatu na Ishakovoj ljestvici fibroze, a 72 % (68) je imalo regresiju ciroze do 240. tjedna i snižen rezultat na Ishakovoj ljestvici fibroze za najmanje 2 boda.

**Tablica 6: Histološki odgovor (%) u kompenziranih HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih ispitanika u 240. tjednu u usporedbi s početnim stanjem**

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg-negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg-pozitivni)	
	Tenofoviridizoprosil 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofoviridizoprosil 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofoviridizoprosil 245 mg n = 176 <sup>e</sup>	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofoviridizoprosil 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histološki odgovor <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populacija koja se koristila za histološku analizu uključila je samo bolesnike s dostupnim podacima za biopsiju jetre (podaci nedostaju = isključeni) do 240. tjedna. Odgovor nakon dodavanja emtricitabina bio je isključen (ukupno 17 ispitanika u oba ispitivanja).

<sup>b</sup> Poboľšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflatatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

<sup>c</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoprosila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

<sup>d</sup> 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoprosilom.

*Iskustva u bolesnika s HIV istovremenom infekcijom koji su prethodno liječeni lamivudinom*

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofoviridizoprosila u odraslih bolesnika s istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, a koji su prethodno dobivali lamivudin (ispitivanje ACTG 5127), srednja vrijednost razine HBV DNA u serumu na početku kod bolesnika randomiziranih u skupini koja je dobivala tenofovir bila je 9,45 log<sub>10</sub> kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoprosila povezano je sa srednjom vrijednošću promjene u razini serumske HBV DNA od početne vrijednosti kod bolesnika za koje postoje 48-tjedni podaci od -5,74 log<sub>10</sub> kopija/ml (n = 18). Osim toga, 61 % bolesnika imalo je normalnu razinu ALT-a u 48. tjednu.

*Iskustva u bolesnika s perzistentnom replikacijom virusa (ispitivanje GS-US-174-0106)*

Djelotvornost i sigurnost 245 mg tenofoviridizoprosila ili 245 mg tenofoviridizoprosila u kombinaciji s 200 mg emtricitabina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanju GS-US-174-0106) u HBeAg negativnih i HBeAg pozitivnih odraslih bolesnika koji su imali perzistentnu viremiju (HBV DNA ≥ 1000 kopija/ml) za vrijeme terapije s 10 mg adefovirdipivoksila tijekom više od 24 tjedna. Na početku je 57 % bolesnika randomizirano na tenofoviridizoprosil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofoviridizoprosilom rezultiralo je u 66 % bolesnika (35/53) s HBV DNA < 400 kopija/ml (< 69 I. J./ml) nasuprot 69 % (36/52) bolesnika liječenih emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofoviridizoprosilom imalo razine HBV DNA koje nije bilo moguće detektirati (< 169 kopija/ml [< 29 I. J./ml]; limit kvantifikacije testa na HBV Roche Cobas TaqMan) nasuprot 60 % (31/52) bolesnika liječenih emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitaivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom u bolesnika zaraženih samo virusom HBV su u tijeku.

*Iskustva u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre u 48. tjednu (ispitivanje GS-US-174-0108)*

Ispitivanje GS-US-174-0108 je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoprosila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoprosilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofoviridizoprosil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log<sub>10</sub> kopija/ml i srednju vrijednosti serumskog ALT-a od 61 I. J./l na početku. Četrdeset i dva posto (19/45) bolesnika prethodno su primali lamivudin tijekom najmanje 6 mjeseci, a 20 % (9/45) bolesnika prethodno je bilo liječeno adefovirdipivoksilom i 9 od 45 bolesnika (20 %) imalo je na početku rezistenciju na lamivudin i/ili na adefovirdipivoksil zbog mutacije. Ko-primarne

mjere ishoda za sigurnost bile su prekid liječenja zbog nuspojave i potvrđenog porasta kreatinina u serumu za  $\geq 0,5$  mg/dl ili potvrđeni fosfat u serumu  $< 2$  mg/dl.

U bolesnika čiji je CPT rezultat  $\leq 9$ , 74 % (29/39) skupine koja je liječena tenofoviridizoproksilom i 94 % (33/35) skupine liječene emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom postiglo je HBV DNA  $< 400$  kopija/ml nakon 48 tjedana liječenja.

Ukupno gledano, podaci dobiveni iz ovog ispitivanja previše su ograničeni da bi se iz njih mogao izvući konačni zaključak o usporedbi emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom nasuprot tenofoviridizoproksila (vidjeti tablicu 7 niže).

**Tablica 7: Parametri sigurnosti i djelotvornosti u dekompenziranih bolesnika u 48. tjednu**

Parametar	Ispitivanje 174-0108		
	Tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) (n = 22)
<b>Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za <math>\geq 0,5</math> mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu <math>&lt; 0,2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV DNA n (%) <math>&lt; 400</math> kopija/ml</b> n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%) Normalan ALT</b>	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b>CPT rezultat smanjen za <math>\geq 2</math> boda od početne vrijednosti</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-vrijednost za usporedbu skupina koje primaju kombinirane lijekove koji sadrže tenofovir nasuprot skupine na entekaviru = 0,622.

<sup>b</sup> p-vrijednost za usporedbu skupina koje primaju kombinirane lijekove koji sadrže tenofovir nasuprot skupine na entekaviru = 1,000.

#### *Iskustva nakon 48 tjedana u ispitivanju GS-US-174-0108*

Analiza podataka o ispitanicima koji nisu dovršili ispitivanje/promjeni terapije = neuspjeh, pokazala je da su 50 % (21/42) ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil, 76 % (28/37) ispitanika koji su primali emtricitabin i tenofoviridizoproksil i 52 % (11/21) ispitanika koji su primali entekavir postigli HBV DNA  $< 400$  kopija/ml u 168. tjednu.

#### *Iskustva u bolesnika s HBV-om rezistentnim na lamivudin u 240 tjedana (ispitivanje GS-US-174-0121)*

Djelotvornost i sigurnost 245 mg tenofoviridizoproksila procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju GS-US-174-0121 u HBeAg-pozitivnih bolesnika i HBeAg-negativnih bolesnika (n =

280) s kompenziranom bolešću jetre, viremijom (HBV DNA  $\geq$  1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petero bolesnika na početku imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirovom. Stotinu četrdeset jedan i 139 odraslih ispitanika bili su randomizirani u skupinu koja je bila liječena tenofoviridizoproksilom, odnosno u skupinu koja je bila liječena emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom. Početni demografski podaci bili su slični između dviju skupina liječenja: na početku je 52,5 % ispitanika bilo HBeAg-negativno, 47,5 % bilo HBeAg-pozitivno, srednja razina HBV DNA-a bila je 6,5 log<sub>10</sub> kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83 %) ispitanika randomiziranih za tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml, a 51 od 79 (65 %) ispitanika imalo je normalizaciju ALT-a. Nakon 240 tjedana liječenja emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom, 115 od 139 (83 %) ispitanika imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml, a 59 od 83 (71 %) ispitanika imalo je normalizaciju ALT-a.

Među HBeAg-pozitivnih ispitanika randomiziranih za tenofoviridizoproksil, 16 od 65 (25 %) ispitanika imalo je nestanak HBeAg, a 8 od 65 (12 %) ispitanika imalo je anti-HBe serokonverziju kroz 240 tjedana. Među HBeAg-pozitivnih ispitanika randomiziranih za emtricitabin i tenofoviridizoproksil, 13 od 68 (19 %) ispitanika imalo je nestanak HBeAg, a 7 od 68 (10 %) ispitanika imalo je anti-HBe serokonverziju kroz 240 tjedana. Dva ispitanika randomizirana za tenofoviridizoproksil imala su nestanak HbsAg do 240. tjedna, ali ne i serokonverziju na anti-HBs. Pet ispitanika randomiziranih za emtricitabin i tenofoviridizoproksil imalo je nestanak HbsAg, s time da su 2 od tih 5 ispitanika imala serokonverziju na anti-HBs.

#### *Klinička rezistencija*

U 426 HBeAg negativnih bolesnika (GS-US-174-0102, n = 250) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 176) bolesnika početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom procjenjivala se promjena u genotipu HBV polimeraze u odnosu na početne rezultate. Procjene genotipa provedene u svih bolesnika s vrijednostima HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofoviridizoproksilom pokazale su da se nisu razvile mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U 215 HBeAg negativnih bolesnika (GS-US-174-0102, n = 125) i HBeAg pozitivnih (GS-US-174-0103, n = 90) bolesnika početno randomiziranih u skupinu dvostruko slijepog liječenja adefovirdipivoksilom, a potom prebačenih u skupinu otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom procjenjivala se promjena u genotipu HBV polimeraze od početnih rezultata. Procjene genotipa provedene u svih bolesnika s vrijednostima HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. tjednu (n = 2) na monoterapiji tenofoviridizoproksilom pokazale su da se nisu razvile mutacije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0108, 45 bolesnika (uključujući 9 bolesnika s mutacijom za rezistenciju na lamivudin i/ili adefovirdipivoksil na početku) primalo je tenofoviridizoproksil do 168 tjedana. Podaci o genotipu iz sparenih početnih rezultata te HBV izolata tijekom liječenja bili su dostupni za 6/8 bolesnika s HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. tjednu. U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil. Nakon 48. tjedna genotipska analiza provedena je za 5 ispitanika u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. U nijednom ispitaniku nije zabilježena nikakva supstitucija aminokiselina povezana s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U ispitivanju GS-US-174-0121, 141 bolesnik sa supstitucijama rezistencije na lamivudin na početku ispitivanja primao je tenofoviridizoproksil do 240 tjedana. Kumulativno, 4 bolesnika na tenofoviridizoproksilu imala su viremijsku epizodu (HBV DNA > 400 kopija/ml) u posljednjoj vremenskoj točki. Za 2 od ta 4 bolesnika bili su dostupni sekvencijski podaci iz sparenih početnih rezultata te HBV izolata tijekom liječenja. U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0115), 52 bolesnika (uključujući 6 bolesnika s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo primalo tenofoviridizoproksil do 72 tjedna, a potom je 51/52 bolesnika prebačeno na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih bolesnika s HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. tjednu (n = 6), 72. tjednu (n = 5), 96. tjednu (n = 4), 144.

tjednu (n = 2) i 192. tjednu (n = 3). Pedeset četiri bolesnika (uključujući 2 bolesnika s mutacijama za rezistenciju na lamivudin na početku) početno je slijepo liječeno placebom 72 tjedna, nakon čega je 52/54 bolesnika liječeno tenofoviridizoprosilom (skupina PLB-tenofoviridizoprosil). Unutar ove skupine provedena je genotipizacija u svih bolesnika s HBV DNA > 400 kopija/ml u 96. tjednu (n = 17), 144. tjednu (n = 7) i 192. tjednu (n = 8). U tih izolata nisu utvrđene nikakve supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviridizoprosil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoprosilom bili su dostupni za 9 od 10 bolesnika s razinom HBV DNA > 400 kopija/ml u 48. tjednu. Podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom liječenja, dobivenih od bolesnika koji su sa slijepog liječenja tenofoviridizoprosilom (skupina tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoprosil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom nakon najmanje 48 tjedana slijepog liječenja, bili su dostupni za 12 od 16 bolesnika u 96. tjednu, 4 od 6 bolesnika u 144. tjednu i 4 od 4 bolesnika u 192. tjednu, koji su imali razinu HBV DNA > 400 kopija/ml. U tim izolatima nisu utvrđene aminokiselinske supstitucije povezane s rezistencijom na tenofoviridizoprosil do 48., 96., 144. ili 192. tjedna.

#### Pedijatrijska populacija

*HIV-1:* U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih bolesnika zaraženih virusom HIV-1, u dobi od 12 do < 18 godina starosti, primali su tenofoviridizoprosil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoprosila u usporedbi s placebom na temelju razina HIV-1 RNA u plazmi u 24. tjednu. Međutim, korist se očekuje u adolescentskoj populaciji na temelju ekstrapolacije rezultata za odrasle i usporedivih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika liječenih tenofoviridizoprosilom ili placebom, srednja vrijednost BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice iznosila je -1,004 i -0,809, a srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela bila je -0,866 i -0,584 na početku ispitivanja. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepo faze) bile su -0,215 i -0,165 u BMD Z-rezultatu lumbalne kralježnice te -0,254 i -0,179 u ukupnom BMD Z-rezultatu cijelog tijela za skupine koje su primale tenofoviridizoprosil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoprosil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoprosil i jedan adolescent iz skupine koja je primala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u lumbalnoj kralježnici (definiran kao gubitak > 4 %). U 28 bolesnika koji su primali tenofoviridizoprosil tijekom 96 tjedana, BMD Z-rezultati su se snizili za -0,341 za lumbalnu kralježnicu i -0,458 za cijelo tijelo.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 97 prethodno liječenih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina sa stabilnom virološkom supresijom koji su prethodno bili liječeni režimima koji su sadržavali stavudin ili zidovudin bilo je randomizirano u skupine kojima se stavudin ili zidovudin zamijenio tenofoviridizoprosilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom i 92 % bolesnika u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml. Na razliku u udjelu bolesnika u kojih se zadržalo < 400 kopija/ml u 48. tjednu uglavnom je utjecao veći broj prekida liječenja u skupini koja je primala tenofoviridizoprosil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom i 94 % bolesnika u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom imalo je koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml u 48. tjednu.

U pedijatrijskih bolesnika zabilježena su sniženja BMD-a. Srednja vrijednost BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice u bolesnika koji su bili liječeni tenofoviridizoprosilom na početku je iznosila -1,034, a u liječenih stavudinom ili zidovudinom -0,498, dok je srednja vrijednost BMD Z-rezultata cijelog tijela u liječenih tenofoviridizoprosilom iznosila -0,471, a u liječenih stavudinom ili zidovudinom -0,386. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (na kraju randomizirane faze) iznosile su 0,032 odnosno 0,087 u BMD Z-rezultatu lumbalne kralježnice i -0,184 odnosno -0,027 u BMD Z-rezultatu cijelog tijela u skupinama liječenima tenofoviridizoprosilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom nego u skupini liječenoj

stavudinom ili zidovudinom. Jedan ispitanik liječen tenofoviridizoproksilom imao je značajno (> 4 %) smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice u 48. tjednu, dok to nije opaženo niti u jednog ispitanika liječenog stavudinom ili zidovudinom. BMD Z-rezultat opao je za -0,012 u lumbalnoj kralježnici te za -0,338 u cijelom tijelu u 64 ispitanika koji su bili liječeni tenofoviridizoproksilom tijekom 96 tjedana. BMD Z-rezultat nije bio prilagođen za tjelesnu visinu i težinu.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih bolesnika (9,0 %) izloženih tenofoviridizoproksilu 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 tenofoviridizoproksilom (medijan izloženosti tenofoviridizoproksilu iznosio je 331 tjedan).

*Kronični hepatitis B:* U ispitivanju GS-US-174-0115, 106 HBeAg-negativnih i HBeAg-pozitivnih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s kroničnom HBV-infekcijom [HBV DNA  $\geq 10^5$  kopija/ml, povišeni ALT ( $\geq 2 \times$  ULN) u serumu ili povišene razine ALT-a u serumu u prethodna 24 mjeseca] bilo je liječeno tenofoviridizoproksilom od 245 mg (n = 52) ili je primalo placebo (n = 54) tijekom 72 tjedna. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofoviridizoproksilom, ali su mogli primati režime na bazi interferona (> 6 mjeseci prije probira) ili neku drugu peroralnu terapiju nukleozidima/nukleotidima za HBV koja nije sadržavala tenofoviridizoproksil (> 16 tjedana prije probira). U 72. tjednu, ukupno je 88 % (46/52) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom i 0 % (0/54) bolesnika u skupini liječenoj placeboom imalo HBV DNA < 400 kopija/ml. U 74 % (26/35) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom ALT se normalizirao u 72. tjednu u usporedbi s 31 % (13/42) onih u skupini koja je primala placebo. Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom bio je usporediv u bolesnika koji prethodno nisu (n = 20) i onih koji jesu (n = 32) primali nukleoz(t)idne lijekove, uključujući bolesnike rezistentne na lamivudin (n = 6). Devedeset pet posto bolesnika koji nisu prethodno primali nukleoz(t)idne lijekove, 84 % bolesnika koji su primali nukleoz(t)idne lijekove i 83 % bolesnika rezistentnih na lamivudin postiglo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 72. tjednu. Trideset i jedan od 32 bolesnika koji su prije primali nukleoz(t)idne lijekove primalo je i lamivudin. U 72. tjednu, 96 % (27/28) imunološki aktivnih bolesnika (HBV DNA  $\geq 10^5$  kopija/ml, ALT u serumu > 1,5 x GGN) u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom i 0 % (0/32) bolesnika u skupini koja je primala placebo imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml. Sedamdeset pet posto (21/28) imunološki aktivnih bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom imalo je normalnu vrijednost ALT-a u 72. tjednu u usporedbi s 34 % (11/32) onih u skupini liječenoj placeboom.

Nakon 72 tjedna slijepog, randomiziranog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 72 tjedna, održana je virološka supresija u bolesnika koji su primali dvostruko slijepo tenofoviridizoproksil nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 86,5 % (45/52) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. Kod bolesnika koji su primali placebo tijekom dvostruko slijepog perioda, udio bolesnika s HBV DNA < 400 kopija/ml naglo je porastao nakon što su počeli liječenje s otvorenim tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 74,1 % (40/54) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil udio bolesnika s normaliziranom razinom ALT-a u 192. tjednu 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (37,5 % odnosno 41,7 %) imalo je anti-HBe serokonverziju do 192. tjedna.

Podaci ispitivanja GS-US-174-0115 o mineralnoj gustoći kostiju (BMD, engl. *Bone Mineral Density*) prikazani su u tablici 8:

Tablica 8: Procjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 72. i 192. tjednu

	Na početku		72. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovird izoprosil- tenofovirdi zoprosil	PLB- tenofovirdi zoprosil	Tenofovird izoprosil- tenofovirdi zoprosil	PLB- tenofovirdi zoprosil	Tenofovirdiz oprosil- tenofovirdiz oprosil	PLB- tenofovirdiz oprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata <sup>a</sup> lumbalne kralježnice	-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 <sup>a</sup> lumbalne kralježnice 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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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 kralježnice za najmanje 6 % <sup>b</sup>	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 % <sup>b</sup>	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kralježnice 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

<sup>a</sup> BMD Z-rezultat nije prilagođen za tjelesnu visinu i težinu

<sup>b</sup> Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativih i HbeAg pozitivnih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s kroničnim hepatitisom B liječeno je tenofovirdizoprosilom od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg (n = 60) ili placebo (n = 29) jedanput na dan tijekom 48 tjedana. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofovirdizoprosilom, morali su imati razinu HBV DNA > 10<sup>5</sup> kopija/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) i ALT > 1,5 × gornja granica normale (GGN) na probiru. U 48. tjednu, ukupno je 77 % (46 od 60) bolesnika u skupini liječenoj tenofovirdizoprosilom i 7 % (2 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo imalo razinu HBV DNA < 400 kopija/ml (69 IU/ml). U 48. tjednu ALT se normalizirao u 66 % (38 od 58) bolesnika u skupini liječenoj tenofovirdizoprosilom u usporedbi 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 tenofovirdizoprosil i 24 % (7 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo došlo je do HBeAg serokonverzije u 48. tjednu.

Odgovor na liječenje tenofoviridizoprosilom bio je usporediv u prethodno neliječenih i prethodno liječenih ispitanika sa 76 % (38/50) prethodno neliječenih i 80 % (8/10) prethodno liječenih ispitanika koji su postigli HBV DNA < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml) u 48. tjednu. Odgovor na liječenje tenofoviridizoprosilom također 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 DNA < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48. tjednu. Distribucija HBV genotipova na početku ispitivanja bila je slična u skupinama tenofoviridizoprosila i placeba. 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 randomiziran u skupinu tenofoviridizoprosila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoprosilom bili slični za genotipove A, B, C i E [75-100 % ispitanika postiglo je HBV DNA < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 48. tjednu] s manjom stopom odgovora u ispitanika s infekcijom genotipom D (55 %).

Nakon najmanje 48 tjedana slijepog, randomiziranog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoprosil u skopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom (skupina tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml (69 IU/ml) u 192. tjednu. Među bolesnicima koji su primali placebo tijekom dvostruko slijepog razdoblja, udio bolesnika s HBV DNA < 400 kopija/ml naglo je porastao nakon što su počeli otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom (skupina PLB-tenofoviridizoprosil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini

PLB-tenofoviridizoprosil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil i PLB-tenofoviridizoprosil udio bolesnika s normaliziranom razinom ALT-a u 192. tjednu bio je 79,3 % odnosno 59,3 % (na temelju kriterija središnjeg laboratorija). Kod sličnog postotka ispitanika u skupinama tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil i PLB-tenofoviridizoprosil (33,9 % odnosno 34,5 %) došlo je do HBeAg serokonverzije do 192. tjedna. Ni u jednog ispitanika u te dvije ispitivane skupine nije došlo do HBsAg serokonverzije u 192. tjednu. Stope odgovora na liječenje tenofoviridizoprosilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 - 100 %), u skupini tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil. U 192. tjednu opažena stopa odgovora i dalje je bila manja u bolesnika s infekcijom genotipom D (77 %), ali s poboljšanjem u usporedbi s rezultatima nakon 48 tjedana (55 %).

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

**Tablica 9: Ocjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 48. i 192. tjednu**

	Na početku		48. tjedan		192. tjedan	
	Tenofoviridi zoprosil	PLB	Tenofoviridi zoprosil-tenofoviridizoprosil	PLB-tenofoviridi zoprosil	Tenofoviridi zoprosil-tenofoviridi zoprosil	PLB-tenofoviridi zoprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata lumbalne kralježnice u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Srednja vrijednost BMD Z-rezultata 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)

Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
---	-----	-----	------------------	-----------------	------------------	-----------------

	Na početku		48. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovirdi zoproskil	PLB	Tenofovirdi zoproskil-tenofovirdizoproskil	PLB-tenofovirdi zoproskil	Tenofovirdi zoproskil-tenofovirdi zoproskil	PLB-tenofovirdi zoproskil
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a lumbalne kralježnice <sup>a</sup> od početne vrijednosti za $\geq 4$ %	N/P	N/P	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela <sup>a</sup> od početne vrijednosti za $\geq 4$ %	N/P	N/P	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne kralježnice u %	N/P	N/P	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Srednja vrijednost povećanja BMD-a cijelog tijela u %	N/P	N/P	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

N/P = nije primjenjivo

<sup>a</sup> Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a za  $\geq 4$  % nakon 48. tjedna

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Tenofovirdizoproskil je ester topljiv u vodi, predlijeak koji se *in vivo* brzo pretvara u tenofovir i formaldehid.

Tenofovir se unutar stanica pretvara u tenofovirfosfat i u djelatni sastojak tenofovirdifosfat.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tenofovirdizoproskila u bolesnika zaraženih HIV-om, tenofovirdizoproskil brzo se apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovirdizoproskila uz obrok u HIV-om zaraženih bolesnika rezultirala je srednjim ( % koeficijenta varijacije) vrijednostima  $C_{max}$  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 se koncentracije tenofovira zapažaju u serumu unutar jednoga sata nakon doziranja natašte te unutar dva sata kada se uzima s hranom. Oralna bioraspodivnost tenofovira iz tenofovirdizoproskila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproskila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspodivnost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40 %, a  $C_{max}$  za približno 14 %. Nakon prve doze tenofovirdizoproskila primijenjene nahranjenim bolesnicima, medijan  $C_{max}$  u serumu kretao se u

rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofoviridizoproksila s laganim obrokom nije imala značajan učinak na farmakokinetiku tenofovira.

#### Distribucija

Nakon intravenske primjene procijenjeno je da je volumen raspodjele tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže bio približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene tenofoviridizoproksila tenofovir se raspodjeljuje u većinu tkiva, kod čega su najviše koncentracije u bubregu, jetri i sadržaju crijeva (neklinička ispitivanja). *In vitro* vezanje 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* ispitivanja dokazala su da ni tenofoviridizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Štoviše, u koncentracijama koje su znatno više (približno 300 puta) od onih koje su zapažene *in vivo* tenofovir nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijekova koji se odvija posredstvom bilo kojeg od glavnih humanih izooblika CYP450 uključenih u biotransformaciju lijekova (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ili CYP1A1/2). U koncentraciji od 100 µmol/l tenofoviridizoproksil nije imao učinka ni na koji od izooblika CYP450, osim na CYP1A1/2, gdje je zapaženo malo (6 %), ali statistički značajno smanjenje metabolizma supstrata CYP1A1/2. Na temelju tih podataka ne postoji vjerojatnost da će nastupiti klinički značajne interakcije koje uključuju tenofoviridizoproksil i lijekove koji se metaboliziraju pomoću CYP450.

#### Eliminacija

Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80 % doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira je procijenjen da iznosi otprilike 230 ml/h/kg (otprilike 300 ml/min). Bubrežni klirens je procijenjen da iznosi otprilike 160 ml/h/kg (otprilike 210 ml/min), što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primjene, terminalno poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati.

Istraživanja su utvrdila da put aktivnog tubularnog izlučivanja tenofovira utiče u proksimalne tubularne stanice putem humanog organskog transportnog aniona (hOAT) 1 i 3 i izvire u urin putem proteina 4 (MRP 4) višestruko rezistentnim na lijekove.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tenofovira je nezavisna od doze tenofoviridizoproksila u rasponu doza od 75 do 600 mg i nije pod utjecajem ponovljenih doza bilo koje jačine.

#### Dob

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba (starijih od 65 godina).

#### Spol

Ograničeni farmakokinetički podaci u žena ne ukazuju na veće učinke vezane uz spol.

#### Etnička pripadnost

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u skupinama različite etničke pripadnosti.

#### Pedijatrijska populacija

*HIV-1*: Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je u 8 adolescentnih bolesnika zaraženih HIVom (u dobi od 12 do < 18) s tjelesnom težinom  $\geq$  35 kg. Srednja vrijednost ( $\pm$ SD)  $C_{max}$  iznosi  $0,38 \pm 0,13$  µg/ml, a  $AUC_{tau}$   $3,39 \pm 1,22$  µg·h/ml. Izloženost tenofoviru postignuta u adolescentnih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg jedanput na dan.

*Kronični hepatitis B*: Izloženost tenofoviru, u stanju dinamičke ravnoteže, u adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina) zaraženih HBV-om koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg jedanput na dan.

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

Farmakokinetička ispitivanja s tabletama tenofovidizoproksila od 245 mg nisu provedena u djece mlađe od 12 godina ili s oštećenjem funkcije bubrega.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofovidizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a a ni virusom HBV-a, s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega, definiranim 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 usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega srednja se vrijednost ( % koeficijenta varijacije) izloženosti tenofoviru povećala s 2.185 (12 %) ng·h/ml u ispitanika s CrCl > 80 ml/min na 3.064 (30 %) ng·h/ml u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6.009 (42 %) ng·h/ml u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 15.985 (45 %) ng·h/ml u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Očekuje se da će preporuke doziranja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uz povećane intervale doziranja, rezultirati višim vršnim plazmatskim koncentracijama i nižim razinama C<sub>min</sub> u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nisu poznate kliničke implikacije toga.

U bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi (CrCl < 10 ml/min) kojima je potrebna hemodijaliza koncentracije tenofovira između dijaliza znatno su se povećale tijekom 48 sati i dosegle srednju vrijednost C<sub>max</sub> od 1032 ng/ml i srednju vrijednost AUC<sub>0-48h</sub> od 42.857 ng·h/ml.

Preporučuje se prilagoditi interval doziranja za dozu od 245 mg tenofovidizoproksila u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min i u bolesnika koji već imaju bolest bubrega u završnoj fazi i trebaju dijalizu (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika sa ESRD-om koji se liječe peritonealnom dijalizom ili drugim oblicima dijalize.

Farmakokinetika tenofovira u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Budući da nema dostupnih podataka, nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza tenofovidizoproksila od 245 mg primjenjena je odraslim bolesnicima bez infekcije HIV-om, bez infekcije HBV-om, koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre definiran prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. U normalnih ispitanika srednje vrijednosti ( %CV) C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> tenofovira bile su 223 (34,8 %) ng/ml odnosno 2.050 (50,8 %) ng·h/ml, u usporedbi s 289 (46,0 %) ng/ml i 2.310 (43,5 %) ng·h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, te 305 (24,8 %) ng/ml i 2.740 (44,0 %) ng·h/ml u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### Unutarstanična farmakokinetika

U neproliferirajućih humanih mononuklearnih stanica periferne krvi (MSPK) utvrđeno je da je poluvijek tenofovidifosfata oko 50 sati, a poluvijek u fitohemaglutinin stimuliranom MSPK-u oko 10 sati.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama ekspozicije višim ili jednakim kliničkim razinama ekspozicije te s mogućim značajem za kliničku primjenu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (BMD) (kod štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi  $\geq 5$  puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženim majmunima pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutane doziranja ( $\geq 40$  puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdana rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (test neplanirane DNA sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Djelatna tvar tenofovirdizoproksil i njegovi glavni transformacijski produkti nisu razgradivi u okolišu.

## **5. FARMACEUTSKI PODACI**

### **5.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

mikrokristalna celuloza PH 112; kroskarmeloza natrij, laktoza granule, preželatizovani škrob, silikon dioksid (Syloid 244), talk, magnezij stearat

#### Ovojnica

Opadry II Y-30-10671-A Light Blue koju čine: laktoza monohidrat; hidroksipropilmetil celuloza 15 cp - Pharmacoat 615, titanium dioksid (E 171); triacetin, indigo karmin Al 3%-5% / FD&C blue 2 (E132);

### **5.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **5.3. Rok trajanja**

Rok trajanja lijeka je 36 mjeseci

### **5.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

### **5.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja**

30 film tableta u HDPE bočici.

### **5.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal koji potiče od lijeka ukloniti u skaldu sa propisima.

### **5.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **6. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):**

Abdi İbrahim İlaç Sanayi Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.  
No.4, 34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul, Turska

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Orhan Gazi Mahallesi  
Tunç Caddesi No:3  
Esenyurt - İstanbul, Turska

**Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ABDI IBRAHIM BH d.o.o. Sarajevo  
Tešanjaska broj 24A (Avaz Twist Tower)  
71 000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

**Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

Tenoviral, 30 x 245 mg, film tableta: 04-07.3-2-9229/22 od 05.03.2024.

**Datum revizije teksta:**

05.03.2024.