

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Viread 123 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 123 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 78 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela filmom obložena trokutasta tableta, promjera 8,5 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani te „150” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Viread 123 mg filmom obložene tablete indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 17 kg do manje od 22 kg koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir Vireada 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

Viread 123 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 17 kg do manje od 22 kg 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 liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

HIV-1 i kronični hepatitis B

Preporučena doza za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 17 kg do < 22 kg koji su u stanju progutati filmom obložene tablete je jedna tableta od 123 mg, jedanput na dan, primjenjena peroralno s hranom.

Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 163 mg odnosno 204 mg filmom obložene tablete za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 22 kg do < 28 kg odnosno 28 kg do < 35 kg.

Viread je također dostupan u obliku 33 mg/g granula za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, tjelesne težine < 17 kg ili koji nisu u stanju progutati filmom obložene tablete. Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 33 mg/g granule.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika 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 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U nastavku su navedeni slučajevi u kojima je potrebno razmotriti prekid liječenja:

- 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). Serumске 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.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Viread s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada 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 Vireada, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Vireada, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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 sa Viread 123 mg filmom obloženim tabletama u bolesnika s istovremenom infekcijom virusom HIV-a i hepatitisa B (HBV), te je bolesnike potrebno pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Viread 123 mg filmom obložene tablete potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

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 tenofoviridizoprosilom (vidjeti niže navedeni odlomak Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om).

Hepatitis B

Bolesnike se mora obavijestiti da nije dokazano da tenofoviridizoprosil sprječava rizik od prijenosa HBV-a drugima putem spolnog kontakta ili putem krvi. I dalje se moraju primjenjivati prikladne mjere opreza.

Istovremena primjena drugih lijekova

- Viread se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoprosil ili tenofoviralfenamid.
- Viread 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 tenofoviridizoprosil 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).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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 tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na ili otkrivanja 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

Preporučuje se procijeniti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) u svih bolesnika prije početka terapije tenofovirdizoproksilom i pratiti je 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.

Liječenje kod oštećene funkcije bubrega

Ako se u nekog pedijatrijskog bolesnika koji prima tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksilom. Prekid liječenja tenofovirdizoproksilom 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 primjenu tenofovirdizoproksila 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 ritonavirovom 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

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil se ne smije početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Viread može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoproksilom 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

Jetreni enzimi ne metaboliziraju tenofovir i tenofoviridizoproksil. Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u odraslih bolesnika bez infekcije HIV-om koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre. Nisu opažene nikakve značajne farmakokinetičke promjene u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Egzacerbacije 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 smrtno 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, tenofovidizoproksil 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 (engl. *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 tenofovidizoproksila s ledipasvirom/sofosbuvvirom, sofosbuvvirom/velpatasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom povećava koncentraciju tenofovira u plazmi, posebno prilikom istovremene primjene s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofovidizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovidizoproksila 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 tenofovidizoproksilom 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 tenofovidizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil.

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 (hipertenzija, 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 izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Pomoćne tvari

Viread 123 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

Viread se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Viread se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

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

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Kako se i tenofovir primarno eliminira putem bubrega, istovremena primjena tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofoviridizoproksila i drugih lijekova navedene su u tablici 1 ispod (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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
ANTIINFECTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{min} : ↑ 37 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
NRTI-i		
Didanozin	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemska izloženost didanozinu za 40-60 %.	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).</p> <p>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.</p>
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	<p>Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	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.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

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

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ 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 tenofoviridizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, saknivirom (pojačanim ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinil estradiolom.

Tenofoviridizoproksil se mora uzimati s hranom, jer hrana povećava bioraspoloživost 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 tenofoviridizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena tenofoviridizoproksila tijekom trudnoće može razmotriti, ako je neophodna.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofoviridizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (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.

Dojenje

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dojiti 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 dojiti.

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

Plodnost

Klinički podaci o učinku tenofovirdizoproksila na plodnost su ograničeni. 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 Viread (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 odrasla 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 odraslih 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

tenofoviridizoproksila 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 m² (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 m² 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 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 razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

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

Učestalost	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina
Često:	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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija

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

² 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).

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofovirdizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Viread 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 smrtnu ishodu.

HIV-1:

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti 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, uznapredovalom 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 m². 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 opaženim u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dijelove 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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika s HIV-om koji su istovremeno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja tenofoviridizoproksilom hepatitis se mogao klinički i laboratorijski dokazati (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

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. 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. Tenofoviridifosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . 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 (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} 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_{BaL} u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ koncentracije HIV-1 RNA (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 log₁₀ kopija/ml za primatelje tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofoviridizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG₂₄) za broj CD4 (+13 stanica/mm³ za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bila je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNA ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,91 log₁₀ 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 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ 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 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ 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 EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (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. Virusi koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

Klinička djelotvornost

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 tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil 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 nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje

rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne 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 tenofoviridizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu bolesnika koja je dobivala adefovirdipivoksil 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)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNA od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) normaliziran ALT^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

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

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

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

^d 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.

Tenofoviridizoproksil 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 adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 % odnosno 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, odnosno 9 %).

Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 G-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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k 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.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

^g Prikazani brojevi su kumulativni postoci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofovirdizoproksila (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

^l Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofovirdizoproksilom (KM-tenofovirdizoproksil).

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 jedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

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 kompenziranima HBeAg negativnim i HBeAg pozitivnim ispitanika u 240. tjednu u usporedbi s početnim vrijednostima

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Poboljšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflammatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

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

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofoviridizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila 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 log₁₀ 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 tenofoviridizoproksila ili 245 mg tenofoviridizoproksila u kombinaciji s 200 mg emtricitabina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanju GS-US-174-0106) u HBeAg negativnim i HBeAg pozitivnim odraslim bolesnicima 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 tenofoviridizoproksil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log₁₀ kopija/ml i srednju vrijednost 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 ≤ 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 200mg / tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg ili 1 mg) n = 22
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b 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 ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rL180M). Samo je petoro bolesnika na početku imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirom. 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 log₁₀ 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). 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 tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoprosilom 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 tenofoviridizoprosilom 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 tenofoviridizoprosilu prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6 %) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofoviridizoprosilom (medijan izloženosti tenofoviridizoprosilu 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 tenofoviridizoprosilom od 245 mg ($n = 52$) ili je primalo placebo ($n = 54$) tijekom 72 tjedna. Ispitanici nisu smjeli biti prethodno liječeni tenofoviridizoprosilom, ali su mogli primati režime na bazi interferona (> 6 mjeseci prije probira) ili neku drugu peroralnu terapiju nukleozidima/nukleotidima za HBV koja nije sadržavala tenofoviridizoprosil (> 16 tjedana prije probira). U 72. tjednu, ukupno je 88 % (46/52) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom i 0 % (0/54) bolesnika u skupini liječenoj placebo imalo HBV DNA < 400 kopija/ml. U 74 % (26/35) bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom ALT se normalizirao u 72. tjednu u usporedbi s 31 % (13/42) onih u skupini koja je primala placebo. Odgovor na liječenje tenofoviridizoprosilom 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 $> 1,5 \times$ GGN) u skupini liječenoj tenofoviridizoprosilom 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 tenofoviridizoprosilom imalo je normalnu vrijednost ALT-a u 72. tjednu u usporedbi s 34 % (11/32) onih u skupini liječenoj placebo.

Nakon 72 tjedna slijepog, randomiziranog liječenja, svaki se ispitanik mogao prebaciti na otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom do 192. tjedna. Nakon 72 tjedna, održana je virološka supresija u bolesnika koji su primali dvostruko slijepo tenofoviridizoprosil nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoprosilom (skupina tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil): 86,5 % (45/52) bolesnika u skupini tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosilom (skupina PLB-tenofoviridizoprosil): 74,1 % (40/54) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoprosil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupini tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil-tenofoviridizoprosil i PLB-tenofoviridizoprosil (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: Ocjena 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	Tenofovird izoprosil-tenofovirdi zoprosil	PLB-tenofovirdi zoprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a 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 ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	1,9 % (1 bolesnik)	0 %	3,8 % (2 bolesnika)	3,7 % (2 bolesnika)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne 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

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih 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 > 10⁵ kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofoviridizoproksila i placebo. Većina je ispitanika bila genotipa C (43,8 %) ili D (41,6 %) uz manju i sličnu učestalost genotipova A i B (6,7 % svaki). Samo je jedan ispitanik randomiziran u skupinu tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u sklopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (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 HBeAg serokonverzije u 192. tjednu. Stope odgovora na liječenje tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. 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 zoproksil	PLB	Tenofoviridi zoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil	Tenofoviridi zoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil
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 zoproksil	PLB	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdiz oproksil	PLB-tenofovirdiz oproksil	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdiz oproksil	PLB-tenofovirdiz oproksil
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a lumbalne kralježnice ^a od početne vrijednosti za ≥ 4 %	N/P	N/P	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela ^a od početne vrijednosti za ≥ 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

^a Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a za ≥ 4 % nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vireada 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

Tenofovirdizoproksil je ester topljiv u vodi, predlijek 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 tenofovirdizoproksila u bolesnika zaraženih HIV-om, tenofovirdizoproksil se brzo apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovirdizoproksila 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproksila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40 %, a C_{max} za približno 14 %. Nakon prve doze tenofovirdizoproksila primijenjene nahranjenim bolesnicima, medijan C_{max} u serumu kretao se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoprosil 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 tenofovirdizoprosil 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 tenofovirdizoprosil 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.

Ispitivanja su utvrdila da put aktivnog tubularnog izlučivanja tenofovira utiče u proksimalne tubularne stanice putem prijenosnika organskih aniona u ljudi (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 tenofovirdizoprosila u rasponu doza od 75 do 600 mg i nije pod utjecajem ponovljenih doza bilo koje jačine.

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

Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je u 8 adolescentnih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) s tjelesnom težinom ≥ 35 kg i 23 djece s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina (vidjeti tablicu 10 niže). Izloženost tenofoviru postignuta u ovih pedijatrijskih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofovirdizoprosila od 245 mg ili 6,5 mg tenofovirdizoprosila po kilogramu tjelesne težine do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoprosila od 245 mg jedanput na dan.

Tablica 10: Srednje (\pm SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara tenofovira po dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika

Doza i oblik	245 mg filmom obložene tablete 12 do < 18 godina (n = 8)	6,5 mg/kg granule 2 do < 12 godina (n = 23)
C_{max} (µg/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (µg h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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 tenofovirdizoprosila

od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoproksila od 245 mg jedanput na dan.

Izloženost tenofovirusu u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HBV-om u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali oralne dnevne doze tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofoviridizoproksila.

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a ni 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 tenofovirusu 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.

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi 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 tenofoviridizoproksila od 245 mg primjenjena je odraslim bolesnicima bez infekcije HIV-om i 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_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 tenofoviridifosfata 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 ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 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, tenofoviridizoproksil je smanjio indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran

Film ovojnica

gliceroltriacetat (E1518)
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/004
EU/1/01/200/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viread 163 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 163 mg tenofoviridizoproksila (u obliku tenofoviridizoproksilfumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 104 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, okrugla filmom obložena tableta, promjera 10,7 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani te „200” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Viread 163 mg filmom obložene tablete indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine 22 kg do manje od 28 kg koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir Vireada 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

Viread 163 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 22 kg do manje od 28 kg 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 liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

HIV-1 i kronični hepatitis B

Preporučena doza za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 22 kg do < 28 kg koji su u stanju progutati filmom obložene tablete je jedna tableta od 163 mg, jedanput na dan, primjenjena peroralno s hranom.

Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 123 mg odnosno 204 mg filmom obložene tablete za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 17 kg do < 22 kg odnosno 28 kg do < 35 kg.

Viread je također dostupan u obliku 33 mg/g granula za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, tjelesne težine < 17 kg ili koji nisu u stanju progutati filmom obložene tablete. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 33 mg/g granule.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika 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 nasupot 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 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U nastavku su navedeni slučajevi u kojima je potrebno razmotriti prekid liječenja:

- 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). Serumске 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.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Viread s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada 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 Vireada, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Vireada, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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 sa Viread 163 mg filmom obloženim tabletama u bolesnika s istovremenom infekcijom virusom HIV-a i hepatitisa B (HBV), te je bolesnike potrebno pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Viread 163 mg filmom obložene tablete potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

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 tenofoviridizoprosilom (vidjeti niže navedeni odlomak Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om).

Hepatitis B

Bolesnike se mora obavijestiti da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HBV-a drugima putem spolnog kontakta ili putem krvi. I dalje se moraju primjenjivati prikladne mjere opreza.

Istovremena primjena drugih lijekova

- Viread se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Viread 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).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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 tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na ili otkrivanja 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

Preporučuje se procijeniti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) u svih bolesnika prije početka terapije tenofovirdizoproksilom i pratiti 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.

Liječenje kod oštećene funkcije bubrega

Ako se u nekog pedijatrijskog bolesnika koji prima tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksilom. Prekid liječenja tenofovirdizoproksilom 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 primjenu tenofovirdizoproksila 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 ritonavirovom 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

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Viread može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoproksilom 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

Jetreni enzimi ne metaboliziraju tenofovir i tenofoviridizoproksil. Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u odraslih bolesnika bez infekcije HIV-om koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre. Nisu opažene nikakve značajne farmakokinetičke promjene u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Egzacerbacije 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 smrtno 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, tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil.

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 (hipertenzija, 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 izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Pomoćne tvari

Viread 163 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

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

Viread 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 tenofoviridizoproksila 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
ANTIINFECTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{min} : ↑ 37 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
NRTI-i		
Didanozin	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemska izloženost didanozinu za 40-60 %.	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).</p> <p>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.</p>
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	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).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir- dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	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.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizo proksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene s sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	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 _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

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

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ 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, saknivirom (pojačanim ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimat/etinil estradiolom.

Tenofovir-dizoproksil se mora uzimati s hranom, jer hrana povećava bioraspoloživost 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.

Dojenje

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dojiti 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 tenofovir dizoproksil mogu dojiti.

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

Plodnost

Klinički podaci o učinku tenofovir dizoproksila na plodnost su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

HIV-1 i hepatitis B: U bolesnika koji su primali tenofovir dizoproksil 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 Viread (vidjeti dio 4.4).

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

Hepatitis B: Može se očekivati da će približno jedna četvrtina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovir dizoproksilom, većina kojih su blage. U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima zaraženima HBV-om, najčešće zabilježena nuspojava na tenofovir dizoproksil 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

Klinička ispitivanja HIV-1: Procjena nuspojava tenofovir dizoproksila temelji se na sigurnosnim podacima prikupljenima u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sve su nuspojave prikazane u tablici 2.

Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima HIV-1 temelji se na iskustvu iz dva ispitivanja na 653 prethodno liječena odrasla bolesnika, koji su 24 tjedna dobivali tenofovir dizoproksil (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 odraslih bolesnika 144 tjedna dobivalo tenofovir dizoproksil 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

tenofoviridizoproksila 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 m² (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 m² 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 razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

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

Učestalost	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina
Često:	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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija

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

² 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).

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofovirdizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Viread 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 smrtnu ishodu.

HIV-1:

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti 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, uznapredovalom 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 m². 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 opaženim u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dijelove 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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika s HIV-om koji su istovremeno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja tenofoviridizoproksilom hepatitis se mogao klinički i laboratorijski dokazati (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

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. Tenofoviridifosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . 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 (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} 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_{BaL} u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ koncentracije HIV-1 RNA (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 log₁₀ kopija/ml za primatelje tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofoviridizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG₂₄) za broj CD4 (+13 stanica/mm³ za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bila je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNA ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,91 log₁₀ 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 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ 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 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ 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 EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (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. Virusi koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ 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 tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil 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 nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje

rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne 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 adefovirdipivoksil 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	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofovir dizoproksil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNA od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) normaliziran ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

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

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

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

^d 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 adefovirdipivoksilom (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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k 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.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir dizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovir dizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir dizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovir dizoproksila.

^g Prikazani brojevi su kumulativni postoci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofovir dizoproksila (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovir dizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja tenofovir dizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovir dizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovir dizoproksilom.

^l Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofovir dizoproksilom (KM-tenofovir dizoproksil).

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir dizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 jedana otvorenog ispitivanja tenofovir dizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovir dizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovir dizoproksila.

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 vrijednostima

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Poboljšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflammatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

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

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ 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 tenofovirdizoproksila ili 245 mg tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofovirdizoproksil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log₁₀ 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 ≤ 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
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%)^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%)^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b 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 ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rL180M). Samo je petero bolesnika na početku

imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirom. 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 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83 %) ispitanika randomiziranogih 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). 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 tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 bubrezima. 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 placebo 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 $> 1,5 \times$ 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 placebo.

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: Ocjena 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	Tenofovird izoprosil- tenofovirdi zoprosil	PLB- tenofovirdi zoprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a 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 ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje ^b BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	1,9 % (1 bolesnik)	0 %	3,8 % (2 bolesnika)	3,7 % (2 bolesnika)
Smanjenje ^b BMD-a cijelog tijela za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne 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

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih 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 > 10⁵ kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u sklopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (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 tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. 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 zoproksil	PLB	Tenofoviridi zoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil	Tenofoviridi zoproksil-tenofoviridizoproksil	PLB-tenofoviridizoproksil
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-tenofovirdizoproskil	Tenofovirdi zoproskil-tenofovirdizoproskil	PLB-tenofovirdi zoproskil
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a lumbalne kralježnice ^a od početne vrijednosti za ≥ 4 %	N/P	N/P	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela ^a od početne vrijednosti za ≥ 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

^a Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a za ≥ 4 % nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vireada 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproskila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproskila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, 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 tenofovirdizoproskila 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 tenofovirdizoproskila 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 tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil 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. Pravidni 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 tenofoviridizoprosila u rasponu doza od 75 do 600 mg i nije pod utjecajem ponovljenih doza bilo koje jačine.

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 s infekcijom virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) s tjelesnom težinom ≥ 35 kg i 23 djece s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina (vidjeti tablicu 10 niže). Izloženost tenofoviru postignuta u ovih pedijatrijskih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg ili 6,5 mg tenofoviridizoprosila po kilogramu tjelesne težine do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg jedanput na dan.

Tablica 10: Srednje (± SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara tenofovira po dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika

Doza i oblik	245 mg filmom obložene tablete 12 do < 18 godina (n = 8)	6,5 mg/kg granule 2 do < 12 godina (n = 23)
C _{max} (µg/ml)	0,38 ± 0,13	0,24 ± 0,13
AUC _{tau} (µg h/ml)	3,39 ± 1,22	2,59 ± 1,06

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 tenofoviridizoprosila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoprosila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofoviridizoproksila.

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a ni 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.

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi 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 tenofoviridizoproksila od 245 mg primjenjena je odraslim bolesnicima bez infekcije HIV-om i 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_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 tenofoviridifosfata 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 ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženim majmunima pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran

Film ovojnica

gliceroltriacetat (E1518)
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije s koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/006
EU/1/01/200/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viread 204 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 204 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 130 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela filmom obložena tableta u obliku kapsule, dimenzija 15,4 mm × 7,3 mm, s utisnutom oznakom „GSP” na jednoj strani te „250” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Viread 204 mg filmom obložene tablete indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 28 kg do manje od 35 kg koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja.

Odabir Vireada 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

Viread 204 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 28 kg do manje od 35 kg 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 liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

HIV-1 i kronični hepatitis B

Preporučena doza za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 28 kg do < 35 kg koji su u stanju progutati filmom obložene tablete je jedna tableta od 204 mg, jedanput na dan, primjenjena peroralno s hranom.

Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 123 mg odnosno 163 mg filmom obložene tablete za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od 17 kg do < 22 kg odnosno 22 kg do < 28 kg.

Viread je također dostupan u obliku 33 mg/g granula za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B, tjelesne težine < 17 kg ili koji nisu u stanju progutati filmom obložene tablete. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 33 mg/g granule.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika 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 liječenje 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 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U nastavku su navedeni slučajevi u kojima je potrebno razmotriti prekid liječenja:

- 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.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Viread s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada 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 Vireada, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Vireada, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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 sa Viread 204 mg filmom obloženim tabletama u bolesnika s istovremenom infekcijom virusom HIV-a i hepatitisa B (HBV), te je bolesnike potrebno pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Viread 204 mg filmom obložene tablete potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

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 tenofoviridizoprosilom (vidjeti niže navedeni odlomak Istovremena infekcija HIV-om tipa 1 i HBV-om).

Hepatitis B

Bolesnike se mora obavijestiti da nije dokazano da tenofoviridizoproksil sprječava rizik od prijenosa HBV-a drugima putem spolnog kontakta ili putem krvi. I dalje se moraju primjenjivati prikladne mjere opreza.

Istovremena primjena drugih lijekova

- Viread se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Viread 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).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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 tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na ili otkrivanja 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

Preporučuje se procijeniti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) u svih bolesnika prije početka terapije tenofovirdizoproksilom i pratiti 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.

Liječenje kod oštećene funkcije bubrega

Ako se u nekog pedijatrijskog bolesnika koji prima tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksilom. Prekid liječenja tenofovirdizoproksilom 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 primjenu tenofovirdizoproksila 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 ritonavirovom 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

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Viread može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoproksilom 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

Jetreni enzimi ne metaboliziraju tenofovir i tenofoviridizoproksil. Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u odraslih bolesnika bez infekcije HIV-om koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre. Nisu opažene nikakve značajne farmakokinetičke promjene u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Egzacerbacije 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 smrtno 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, tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil.

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 (hipertenzija, 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 izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Pomoćne tvari

Viread 204 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

Viread se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralafenamid.

Viread se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

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

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Kako se i tenofovir primarno eliminira putem bubrega, istovremena primjena tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofoviridizoproksila 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
ANTIINFECTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ne preporučuje se 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{min} : ↑ 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).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
NRTI-i		
Didanozin	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina povećava sistemska izloženost didanozinu za 40-60 %.	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).</p> <p>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.</p>
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	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).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir- dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 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 sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	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.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizo proksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofovidizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila prilikom istovremene primjene s sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

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

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ 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 tenofovidizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, saknivirom (pojačanim ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinil estradiolom.

Tenofovidizoproksil se mora uzimati s hranom, jer hrana povećava bioraspoloživost 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 tenofovidizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena tenofovidizoproksila tijekom trudnoće može razmotriti, ako je neophodna.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofovidizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofovidizoproksil 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 tenofovidizoproksil (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.

Dojenje

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dojiti 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 dojiti.

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

Plodnost

Klinički podaci o učinku tenofovirdizoproksila na plodnost su ograničeni. 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 Viread (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 odrasla 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 odraslih 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

tenofoviridizoproksila 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 m² (prema MDRD [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 m² 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 razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

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

Učestalost	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina
Često:	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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija

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

² 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).

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofovirdizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Viread 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 smrtnu ishodu.

HIV-1:

Metabolički parametri

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

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencom 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, uznapredovalom 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 m². 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 opaženim u kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u odraslih (vidjeti dijelove 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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika s HIV-om koji su istovremeno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja tenofoviridizoproksilom hepatitis se mogao klinički i laboratorijski dokazati (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

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. Tenofoviridifosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . 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 (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} 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_{BaL} u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ koncentracije HIV-1 RNA (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 log₁₀ kopija/ml za primatelje tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofoviridizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG₂₄) za broj CD4 (+13 stanica/mm³ za tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofoviridizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bila je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNA ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,91 log₁₀ 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 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ 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 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ 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 EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (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. Virusi koji sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ 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 tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil 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 nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje

rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne 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 tenofoviridizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu bolesnika koja je dobivala adefovirdipivoksil 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)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNA od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) normaliziran ALT^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

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

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

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

^d 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.

Tenofoviridizoproksil 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 adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 % odnosno 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, odnosno 9 %).

Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 G-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 slijepe 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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k 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.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 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 otvorenog liječenja

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

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

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 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 vrijednostima

	Ispitivanje 174-0102 (HBeAg negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)	
	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Poboljšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

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

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ 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 tenofovirdizoproksila ili 245 mg tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofovirdizoproksil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log₁₀ 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 ≤ 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
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b 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 ≥ 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 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83 %) ispitanika randomiziranogih 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). 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 tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 bubrezima. 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 placebo 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 $> 1,5 \times$ 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 placebo.

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: Ocjena 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	Tenofovird izoprosil-tenofovirdi zoprosil	PLB-tenofovirdi zoprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a 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 ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje ^b BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	1,9 % (1 bolesnik)	0 %	3,8 % (2 bolesnika)	3,7 % (2 bolesnika)
Smanjenje ^b BMD-a cijelog tijela za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne 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

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih 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 > 10⁵ kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofoviridizoproksila i placeba. Većina je ispitanika bila genotipa C 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 tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u sklopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (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 HBeAg serokonverzije u 192. tjednu. Stope odgovora na liječenje tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. 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 zoproskil	PLB	Tenofoviridi zoproskil-tenofoviridi zoproskil	PLB-tenofoviridi zoproskil	Tenofoviridi zoproskil-tenofoviridi zoproskil	PLB-tenofoviridi zoproskil
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 zoproksil	PLB	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a lumbalne kralježnice ^a od početne vrijednosti za ≥ 4 %	N/P	N/P	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela ^a od početne vrijednosti za ≥ 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

^a Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a za ≥ 4 % nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vireada 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

Tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksila u bolesnika zaraženih HIV-om, tenofovirdizoproksil brzo se apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovirdizoproksila 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproksila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40 %, a C_{max} za približno 14 %. Nakon prve doze tenofovirdizoproksila primijenjene nahranjenim bolesnicima, medijan C_{max} u serumu kretao se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksila 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 tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil 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. Pravidni 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 tenofoviridizoprosila u rasponu doza od 75 do 600 mg i nije pod utjecajem ponovljenih doza bilo koje jačine.

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 s infekcijom virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) s tjelesnom težinom ≥ 35 kg i 23 djece s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina (vidjeti tablicu 10 niže). Izloženost tenofoviru postignuta u ovih pedijatrijskih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg ili 6,5 mg tenofoviridizoprosila po kilogramu tjelesne težine do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg jedanput na dan.

Tablica 10: Srednje (± SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara tenofovira po dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika

Doza i oblik	245 mg filmom obložene tablete 12 do < 18 godina (n = 8)	6,5 mg/kg granule 2 do < 12 godina (n = 23)
C _{max} (µg/ml)	0,38 ± 0,13	0,24 ± 0,13
AUC _{tau} (µg h/ml)	3,39 ± 1,22	2,59 ± 1,06

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 tenofoviridizoprosila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoprosila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofoviridizoproksila.

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg u 40 odraslih bolesnika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a ni 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.

Farmakokinetika tenofovira nije ispitana u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi 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 tenofoviridizoproksila od 245 mg primjenjena je odraslim bolesnicima bez infekcije HIV-om i 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_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 tenofoviridifosfata 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 ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorcije 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran

Film ovojnica

gliceroltriacetat (E1518)
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viread 245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 156 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetloplava filmom obložena tableta bademasta oblika, dimenzija 16,8 mm × 10,3 mm, s utisnutim oznakama „GILEAD” i „4331” na jednoj strani te „300” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

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

Dokaz uspješnosti Vireada 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 Viread 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).

Viread 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 Vireada 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

Viread 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).

Viread 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 ≥ 35 kg:

Preporučena doza Vireada 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.

Viread je također dostupan u obliku granula od 33 mg/g za liječenje infekcije virusom HIV-1 i kroničnog hepatitisa B u odraslih u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna.

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 bubrezne 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

Viread 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). Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za Viread 33 mg/g granule i Viread 123 mg, 163 mg i 204 mg filmom obložene tablete.

Sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksil 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 Vireada, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Viread s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada 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 Vireada, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Vireada, 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 tenofovirusu povećava se u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Odrasli

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil treba koristiti samo ako se smatra da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike. Primjena Viread 33 mg/g granula za omogućavanje snižene dnevne doze tenofoviridizoproksila preporučuje se za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za Viread 33 mg/g granule.

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

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila može se primijeniti svakih 72-96 sati (doziranje dva puta na tjedan).

Bolesnici na hemodijalizi: 245 mg tenofoviridizoproksila 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 Viread 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 Vireadom 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 Viread potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

Za bolesnike koji otežano gutaju filmom obložene tablete, tenofoviridizoproksil dostupan je u obliku granula. Međutim, u iznimnim okolnostima, Viread 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

- Viread se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.
- Viread 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 ritonavirovom 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).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofoviridizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofoviridizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil 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 otkrije abnormalnosti, onda je potrebno dobiti

stručno mišljenje nefrologa i razmotriti prekid liječenja tenofoviridizoproksilom. 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
Vrijede iste preporuke kao i za odrasle (vidjeti gore).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Viread može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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 smrtno 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, tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil.

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 izloženosti 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

Viread 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

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

Viread 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
ANTIINFECTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru 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 _{min} : ↑ 37 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
NRTI-i		
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.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ne postoje klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primjene tenofoviridizoproksila i entekavira.
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	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).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir- dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 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 sofosbuvvirom/velpatasvirom 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 _{max} , C _{min}	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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadziranje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	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.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovidizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</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).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofovidizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila prilikom istovremene primjene s sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir- dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Nije nužna prilagodba doziranja.

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

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ 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 tenofovidizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom, lamivudinom, indinavirom, efavirenzom, nelfinavirom, saknivirom (pojačanim ritonavirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinil estradiolom.

Tenofovidizoproksil se mora uzimati s hranom, jer hrana povećava bioraspoloživost 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 tenofovidizoproksilom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena tenofovidizoproksila tijekom trudnoće može razmotriti, ako je neophodna.

Iz literature je vidljivo da izloženost tenofovidizoproksilu u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dojenče ako se tenofovidizoproksil 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 tenofovidizoproksil (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.

Dojenje

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 tenofoviru putem majčinog mlijeka smatra zanemarivom. Iako su dugoročni podaci ograničeni, nije zabilježena nijedna nuspojava u dojenčadi te stoga majke inficirane HBV-om koje primaju tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

HIV-1 i hepatitis B: U bolesnika koji su primali tenofovir dizoproksil 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 Viread (vidjeti dio 4.4).

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

Hepatitis B: Može se očekivati da će približno jedna četvrtina bolesnika razviti nuspojave nakon liječenja tenofovir dizoproksilom, većina kojih su blage. U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima zaraženima HBV-om, najčešće zabilježena nuspojava na tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksila 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 tenofovir dizoproksil (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 tenofovir dizoproksil 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 tenofovir dizoproksila 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 m² (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 m² 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 razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Vrlo često:	hipofosfatemija ¹
Manje često:	hipokalemija ¹
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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija
Često:	umor

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

² 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).

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofovirdizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Viread 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 smrtnu ishodu.

HIV-1:

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti 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, uznapredovalom 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 m². 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 Vireadom (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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

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. Tenofoviridifosfat slabi je inhibitor staničnih polimeraza α , β , i γ . 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 (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} 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_{BaL} u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz EC₅₀ od 4,9 µmol/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 tenofovidizoproksila 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 tenofovidizoproksila 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 tenofovidizoproksilom u dozi od 245 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci tenofovidizoproksila 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 tenofovidizoproksil u dozi od 245 mg u trajanju od 24 tjedna. Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 427 stanica/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ koncentracije HIV-1 RNA (DAVG₂₄) u plazmi iznosila je -0,03 log₁₀ kopija/ml za primatelje placeba i -0,61 log₁₀ kopija/ml za primatelje tenofovidizoproksila u dozi od 245 mg (p < 0,0001). Statistički značajna razlika u korist 245 mg tenofovidizoproksila uočena je u vremenski ponderiranoj prosječnoj promjeni od početne vrijednosti u 24. tjednu (DAVG₂₄) za broj CD4 (+13 stanica/mm³ za tenofovidizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/mm³ za placebo, p-vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofovidizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG₄₈ bila je -0,57 log₁₀ kopija/ml, udio bolesnika s HIV-1 RNA ispod 400 ili 50 kopija/ml bio je 41 %, odnosno 18 %). Osam (2 %) bolesnika liječenih tenofovidizoproksilom 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 tenofovidizoproksila 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/mm³, srednja početna vrijednost koncentracije HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,91 log₁₀ 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 tenofovidizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ 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 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ 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 EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (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 sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ 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 tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil 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 tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne 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 tenofoviridizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu bolesnika koja je dobivala adefovirdipivoksil 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)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176	Adefovir- dipivoksil 10 mg n = 90
Potpuni odgovor (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odgovor (%) ^b	72	69	74	68
Medijan smanjenja HBV DNA od početne vrijednosti^c (log ₁₀ kopija/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) normaliziran ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg nestanak/ serokonverzija	N/P	N/P	22/21	18/18
HBsAg nestanak/ serokonverzija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

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

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

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

^d 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.

Tenofoviridizoproksil 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 adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 % odnosno 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, odnosno 9 %).

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k 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.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 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 ^a	Ispitivanje 174-0103 (HBeAg pozitivni)											
	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg, prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 90					
Tjedan	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopija/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) normaliziran ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
nestanak HBeAg/ serokonverzija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
nestanak HBsAg/ serokonverzija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

^g Prikazani brojevi su kumulativni postoci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofovirdizoproksila (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

^l Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi isključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom liječenju tenofovirdizoproksilom (KM-tenofovirdizoproksil).

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 jedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofovirdizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofovirdizoproksila.

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 kompenziranima HbeAg-negativnim i HbeAg-pozitivnim ispitanika u 240. tjednu u usporedbi s početnim stanjem

	Ispitivanje 174-0102 (HbeAg-negativni)		Ispitivanje 174-0103 (HbeAg-pozitivni)	
	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovirdizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofovirdizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Poboljšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofovirdizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofovirdizoproksilom.

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

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofovirdizoproksila 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 log₁₀ 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 tenofovirdizoproksila ili 245 mg tenofovirdizoproksila u kombinaciji s 200 mg emtricitabina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanju GS-US-174-0106) u HBeAg negativnim i HBeAg pozitivnim 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 tenofovirdizoproksil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofovirdizoproksil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log₁₀ kopija/ml i srednju vrijednost 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 ≤ 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)
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b 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 ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petero bolesnika na početku

imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirom. 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 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83 %) ispitanika randomiziranogih 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). 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 tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 bubrezima. 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 placebo 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 $> 1,5 \times$ 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 placebo.

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	
	Tenofovirdizoprosil-tenofovirdizoprosil	PLB-tenofovirdizoprosil	Tenofovirdizoprosil-tenofovirdizoprosil	PLB-tenofovirdizoprosil	Tenofovirdizoprosil-tenofovirdizoprosil	PLB-tenofovirdizoprosil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a 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 ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	1,9 % (1 bolesnik)	0 %	3,8 % (2 bolesnika)	3,7 % (2 bolesnika)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Srednja vrijednost povećanja BMD-a lumbalne 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

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 tjedna

U ispitivanju GS-US-174-0144, 89 HBeAg negativnih 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 > 10⁵ kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofovirdizoprosilom 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u skupu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (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 tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. 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	
	Tenofovirdi zoproksil	PLB	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdizoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil
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 ^a 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 ^a 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

^a Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a za $\geq 4\%$ nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vireada 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproskila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproskila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, 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 tenofovirdizoproskila 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 tenofovirdizoproskila 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 tenofoviridizoprosil 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 $\mu\text{mol/l}$ tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosil 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 tenofoviridizoprosila 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 HIV-om (u dobi od 12 do < 18) s tjelesnom težinom ≥ 35 kg. Srednja vrijednost (\pm SD) C_{max} iznosi $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, a AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Izloženost tenofovirusu postignuta u adolescentnih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofoviridizoprosila od 245 mg jedanput na dan.

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

Izloženost tenofovirusu u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HBV-om u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali oralne dnevne doze tenofoviridizoprosila 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 tenofoviridizoprosila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofoviridizoprosila.

Farmakokinetička ispitivanja s tabletama tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofovirusu 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_{min} 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_{max} od 1032 ng/ml i srednju vrijednost AUC_{0-48h} od 42.857 ng·h/ml.

Preporučuje se prilagoditi interval doziranja za dozu od 245 mg tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila 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_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 tenofoviridifosfata 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 ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 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, tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil i njegovi glavni transformacijski produkti nisu razgradivi u okolišu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran

Film ovojnica

gliceroltriacetat (E1518)
hipromeloza (E464)
boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viread 33 mg/g granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna mjerna žličica sadrži jedan gram granula koji sadrži 33 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan gram granula sadrži 622 mg manitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Bijele, obložene granule prikrivenog okusa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infekcija virusom HIV-1

Viread 33 mg/g granule su indicirane u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 6 godina i starijih od 6 godina koji imaju rezistenciju na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) ili toksičnost koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije liječenja i u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna.

Viread 33 mg/g granule također su indicirane u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih s infekcijom virusom HIV-1 u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna.

Dokaz uspješnosti Vireada 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 Viread 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).

Odabir Vireada 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

Viread 33 mg/g granule indicirane su za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna 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).

Viread 33 mg/g granule također su indicirane za liječenje kroničnog hepatitisa B u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina u kojih primjena doza u krutom obliku nije prikladna 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 ≥ 35 kg:

Preporučena doza Vireada za liječenje infekcije virusom HIV-a ili za liječenje kroničnog hepatitisa B je 245 mg, što odgovara 7,5 mjernih žličica granula, primijenjena peroralno, a uzima se s hranom jedanput na dan.

Viread je također dostupan u obliku 245 mg filmom obloženih tableta za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B.

Djeca u dobi od 2 do < 12 godina:

Preporučena doza je 6,5 mg tenofovirdizoproksila po kilogramu tjelesne težine koja se se uzima jedanput na dan s hranom. Vidjeti tablicu 1.

Za dozu granula od 6,5 mg/kg dostupni su ograničeni klinički podaci. Stoga je potreban pažljiv nadzor djelotvornosti i sigurnosti.

Tablica 1: Doziranje kod djece u dobi od 2 do < 12 godina

Tjelesna težina (kg)	Jedanput na dan žličice granula	Ukupna doza (mg) tenofovirdizoproksila
10 do < 12	2	65
12 do < 14	2,5	82
14 do < 17	3	98
17 do < 19	3,5	114
19 do < 22	4	131
22 do < 24	4,5	147
24 do < 27	5	163
27 do < 29	5,5	180
29 do < 32	6	196
32 do < 34	6,5	212
34 do < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread je također dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 123 mg, 163 mg i 204 mg za liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine ≥ 17 i < 35 kg u kojih je primjena doza u krutom obliku prikladna. Molimo vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika (adolescenata i djece) 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 liječenje 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 pedijatrijskih 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.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti Viread s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vireada 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 Vireada, treba uzeti drugu dozu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Vireada, 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 tenofovirusu 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

tenofoviridizoproksil treba koristiti samo ako se smatra da moguća korist od liječenja preteže u odnosu na moguće rizike. Prilagodba doziranja tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula preporučuje se za bolesnike s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

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

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju tenofoviridizoproksila u dozi od 245 mg, što odgovara 7,5 mjernih žličica granula, jedanput na dan u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Prilagodbe dnevnih doza tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula preporučuju se u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega 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. Ti modeli podataka o farmakokinetici nisu potvrđeni 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).

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

Preporučuje se primjena 132 mg (4 mjerne žličice) tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula jedanput na dan.

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

Za bolesnike s klirensom kreatinina 20-29 ml/min: preporučuje se primjena 65 mg (2 mjerne žličice) tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula jedanput na dan.

Za bolesnike s klirensom kreatinina 10-19 ml/min: preporučuje se primjena 33 mg (1 mjerna žličica) tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula jedanput na dan.

Bolesnici na hemodijalizi: 16,5 mg (0,5 mjerne žličice) tenofoviridizoproksila 33 mg/g granula, može se primijeniti nakon završetka svakog postupka hemodijalize od 4 sata.

Te prilagodbe doziranja nisu potvrđene kliničkim ispitivanjima. Zbog toga je nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Pedijatrijski bolesnici

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 Vireadom 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).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tenofoviridizoproksila u djece zaražene virusom HIV-1 ili djece s kroničnim hepatitisom B u dobi do 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Viread granule potrebno je izmjeriti pomoću priložene mjerne žličice. Jedna ravno napunjena žličica sadrži 1 g granula, koji sadrži 33 mg tenofoviridizoproksila. Viread granule potrebno je promiješati u posudi s mekanom hranom koju nije potrebno žvakati, na primjer, jogurtom, pireom od jabuka ili dječjom hranom. Potrebna je jedna kuhinjska žlica (15 ml) mekane hrane po jednoj ravno napunjenoj

mjernoj žličici granula. Cijela mješavina mora se odmah pojesti. Viread granule ne smiju se miješati s tekućinama.

Viread potrebno je uzimati peroralno s hranom, jedanput na dan.

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

- Viread se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralafenamid.
- Viread 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 funkcije 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 ritonavirovom 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 za bubrege 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 umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) dnevna doza 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).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofoviridizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofoviridizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom. 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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena tenofoviridizoproksila ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tenofoviridizoproksil ne smije se početi primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i treba ga prekinuti primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika koji razviju oštećenje funkcije bubrega tijekom terapije tenofoviridizoproksilom.

Učinci na kosti

Viread može uzrokovati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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 smrtno 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, tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil.

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 (hipertenzija, 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.

Viread granule sadrže manitol, koji može imati blagi laksativni učinak.

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

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

Viread se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 2).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrežima

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 tenofovidizoproksila 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 tenofovidizoproksilom.

Druge interakcije

Interakcije između tenofovidizoproksila i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici 2 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.” i jedanput na dan kao „q.d.”).

Tablica 2: Interakcije između tenofovidizoproksila i drugih lijekova

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovidizoproksila
ANTIINFektivni		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirusom, 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirusom, 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 _{min} : ↑ 37 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećana izloženost tenofovirusu mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirusom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
NRTI-i		
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.
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ne postoje klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primjene tenofoviridizoproksila i entekavira.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila 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>

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofovir-dizoproksila
<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 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>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: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Ne preporučuje se 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>

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

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/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_{max}, C_{min}	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_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 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_{max}, C_{min}	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_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi 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 _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirensa smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koje sadrže efavirenz.

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijek po terapijskim područjima (doza u mg)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka o istovremenoj primjeni s 245 mg tenofoviridizoproksila
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NP</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi zbog istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom 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 _{max} , C _{min}	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.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Nije nužna prilagodba doziranja.

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

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ 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, saknivirom (pojačanim ritonavirirom), metadonom, ribavirinom, rifampicinom, takrolimusom ili hormonskim kontraceptivom norgestimatom/etinil estradiolom.

Tenofovir-dizoproksil se mora uzimati s hranom jer hrana povećava bioraspoloživost 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.

Dojenje

U načelu majka koja boluje od hepatitisa B može dojiti 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 tenofoviru 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 dojiti.

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 Viread (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 3.

Klinička ispitivanja HIV-1: Procjena nuspojava u kliničkim ispitivanjima HIV-1 temelji se na iskustvu iz dva ispitivanja na 653 prethodno liječena odrasla 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 odraslih 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

tenofoviridizoproksila 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 m² (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 m² 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 3 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 3: Tablični prikaz nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom na temelju kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Vrlo često:	hipofosfatemija ¹
Manje često:	hipokalemija ¹
Rijetko:	laktacidoza
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	omaglica
Često:	glavobolja
<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>	
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:	osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1, 2} , miopatija ¹
<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) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Vrlo često:	astenija
Često:	umor

¹ Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofoviridizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

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

³ Učestalost ove nuspojave procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka dobivenih u različitim kliničkim ispitivanjima tenofoviridizoproksila u bolesnika inficiranih HBV-om. Vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Opis odabranih nuspojava

HIV-1 i hepatitis B:

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto Viread 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 tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksila. 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 tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

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, uznapredovalom 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 m². 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 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina zaraženih 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 Vireadom (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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

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. Tenofovirdifosfat 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 α , β , i γ . 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 (EC_{50}) laboratorijskog soja divljeg tipa HIV-1_{IIIB} 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_{BaL} u primarnim stanicama monocita/makrofaga. Tenofovir pokazuje aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz 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/ 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 (DAVG_{24}) 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 (DAVG_{24}) za broj CD4 (+13 stanica/ mm^3 za tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg nasuprot -11 stanica/ mm^3 za placebo, p -vrijednost = 0,0008). Antivirusni odgovor na tenofovirdizoproksil trajao je 48 tjedana (DAVG_{48} 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/ 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) smatrane 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 log₁₀ kopija/ml; +169 i 167 stanica/mm³ 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 log₁₀ kopija/ml; +263 i +283 stanice/mm³ 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 EC₅₀ za tenofovir bile su u rasponu od 0,14 do 1,5 μmol/l uz vrijednosti CC₅₀ (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, rL180M, 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 rL180M, rtT184G, rS202G/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 sadrže mutaciju rtA181T ostali su osjetljivi na tenofovir s vrijednostima EC₅₀ 1,5 puta višim od onih divljeg tipa virusa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dobrobit od tenofoviridizoproksila u kompenziranom i dekompenziranom 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 4 niže. 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 tenofoviridizoproksil pokazao se značajno superiornijim u odnosu na adefovirdipivoksil 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 nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila također je povezano sa značajno većim udjelom bolesnika s razinom HBV DNA < 400 kopija/ml, u usporedbi s primjenom 10 mg adefovirdipivoksila. Oba liječenja imaju slične rezultate s obzirom na histološki odgovor (definiran kao poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze) u 48. tjednu (vidjeti tablicu 4 niže).

U ispitivanju GS-US-174-0103 značajno veći udio bolesnika u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil imao je normaliziranu razinu ALT-a u odnosu na skupinu bolesnika koja je dobivala adefovirdipivoksil te je nestanak HBsAg postignut u 48. tjednu (vidjeti tablicu 4 niže).

Tablica 4: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HbeAg negativnih i HbeAg pozitivnih bolesnika u 48. tjednu

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

* p-vrijednost naspram adefovirdipivoksila < 0,05.

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

^b Poboljšanje rezultata na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje dva boda bez pogoršanja na Knodellovoj ljestvici fibroze.

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

^d 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.

Tenofoviridizoproksil 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 adefovirdipivoksilom (ispitivanje GS-US-174-0102; 91 % odnosno 56 % i ispitivanje GS-US-174-0103; 69 %, odnosno 9 %).

Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 5 i 6 niže).

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

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

^h 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^k 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.

^l 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

N/P = nije primjenjivo.

Tablica 6: Parametri djelotvornosti u kompenziranih HBeAg pozitivnih bolesnika u 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tjednu liječenja u otvorenom ispitivanju

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

^a 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.

^b 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 48 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

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

^e 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja.

^f 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 96 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^g Prikazani brojevi su kumulativni postotci koji se temelje na Kaplan-Meierovoj analizi uključujući podatke prikupljene nakon dodavanja emtricitabina otvorenom ispitivanju tenofoviridizoproksila (KM-ITT).

^h 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 144 tjedna otvorenog liječenja.

ⁱ 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 144 tjedana otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

^j 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^k 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

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

^m 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja.

ⁿ 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja adefovirdipivoksila nakon čega slijedi 240 tjedana otvorenog ispitivanja tenofoviridizoproksila.

^o 48 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja tenofoviridizoproksila nakon čega slijedi 336 tjedana otvorenog ispitivanja.

^p 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 7 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 7: 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)	
	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridizoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg prebacivanje na tenofoviridizoproksil 245 mg n = 90 ^d
Histološki odgovor ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a 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).

^b Poboljšanje na Knodellovoj ljestvici nekroinflamatorne aktivnosti za najmanje 2 boda bez pogoršanja rezultata na Knodellovoj ljestvici fibroze.

^c 48 tjedana dvostruko slijepog tenofoviridizoproksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja.

^d 48 tjedana dvostruko slijepog adefovirdipivoksila nakon čega je slijedilo 192 tjedna otvorenog liječenja tenofoviridizoproksilom.

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

U randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom 48-tjednom ispitivanju 245 mg tenofoviridizoproksila 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 log₁₀ kopija/ml (n = 27). Liječenje s 245 mg tenofoviridizoproksila 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 log₁₀ 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 tenofoviridizoproksila ili 245 mg tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksil nasuprot 60 % bolesnika randomiziranih na emtricitabin u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom, a koji su bili prethodno liječeni lamivudinom. Ukupno u 24. tjednu, liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (p = 0,672). Dodatno je 55 % (29/53) bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (p = 0,504). Usporedbe između terapijskih skupina nakon 24. tjedna teško je protumačiti, jer su ispitivači imali mogućnost intenzivirati liječenje emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom na otvoren način. Dugoročna ispitivanja evaluacije koristi/rizika dvojne terapije emtricitabinom u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila (n = 45), emtricitabina u kombinaciji s tenofoviridizoproksilom (n = 45) i entekavira (n = 22) u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U skupini koja je primala tenofoviridizoproksil, bolesnici su imali srednju vrijednost CPT rezultata 7,2, srednju vrijednost HBV DNA od 5,8 log₁₀ 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 ≥ 0.5 mg/dl ili potvrđeni fosfat u serumu < 2 mg/dl.

U bolesnika čiji je CPT rezultat ≤ 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 8 niže).

Tablica 8: 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)
Neuspjeh podnošljivosti (trajni prekid ispitivanja lijeka zbog nuspojave) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Potvrđeno povišenje kreatinina u serumu za $\geq 0,5$ mg/dl od početne vrijednosti ili potvrđene fosfate u serumu $< 0,2$ mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopija/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalan ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rezultat smanjen za ≥ 2 boda od početne vrijednosti n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početne vrijednosti	-0,8	-0,9	-1,3
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početne vrijednosti	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b 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 ≥ 1000 IU/ml) i genotipskim dokazom rezistencije na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Samo je petero bolesnika na početku

imalo mutacije rezistencije povezane s adefovirom. 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 log₁₀ kopija/ml, odnosno srednji ALT je iznosio 79 U/l.

Nakon 240 tjedana liječenja, 117 od 141 (83 %) ispitanika randomiziranogih 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil). 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 tenofoviridizoproksil.

U pedijatrijskom ispitivanju (GS-US-174-0144), podaci o genotipu iz uparenih izolata HBV-a s početka ispitivanja i tijekom slijepog liječenja tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil) ili liječenja placebom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil) prešli na otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranim pozadinskim režimom (OBR) tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja nije se dokazala korist od tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksilom 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 slijepe 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 tenofoviridizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost brzine rasta BMD-a bila je manja u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U 48. tjednu 6 adolescenata u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (n = 48) ili u skupine koje su nastavile primati prvobitni režim (n = 49) 48 tjedana. U 48. tjednu, 83 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91 % bolesnika u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom odnosno stavudinom ili zidovudinom. Srednja vrijednost brzine povećanja koštane mase lumbalne kralježnice u 48. tjednu u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom bila je slična onoj u skupini liječenoj stavudinom ili zidovudinom. Povećanje ukupne koštane mase bilo je manje u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom 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 bubrezima. 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 placebo 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 $> 1,5 \times$ 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 placebo.

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 9:

Tablica 9: Procjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 72. i 192. tjednu

	Na početku		72. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovird izoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdizoproksil	Tenofovird izoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovird izoproksil	Tenofovirdizoproksil-tenofovirdizooproksil	PLB-tenofovirdizoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a cijelog tijela	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Promjena srednje vrijednosti (SD) BMD Z-rezultata ^a cijelog tijela u odnosu na početak	N/P	N/P	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Smanjenje BMD-a lumbalne kralježnice za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	1,9 % (1 bolesnik)	0 %	3,8 % (2 bolesnika)	3,7 % (2 bolesnika)
Smanjenje BMD-a cijelog tijela za najmanje 6 % ^b	N/P	N/P	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 bolesnik)
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice u %	N/P	N/P	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Povećanje srednje vrijednosti BMD-a cijelog tijela u %	N/P	N/P	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

N/P = Nije primjenjivo

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

^b Primarne sigurnosne mjere ishoda kroz 72 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 tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom, morali su imati razinu HBV DNA > 10⁵ kopija/ml (~ 4,2 log₁₀ 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 tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksilom 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 tenofovirdizoproksil i 24 % (7 od 29) bolesnika u skupini koja je primala placebo došlo je do HBeAg serokonverzije u 48. tjednu.

Odgovor na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila imao genotip E na početku. Općenito su odgovori na liječenje tenofoviridizoproksilom 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 tenofoviridizoproksilom do 192. tjedna. Nakon 48. tjedna, virološka supresija bila je održana u bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u sklopu dvostruko slijepog liječenja nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje tenofoviridizoproksilom (skupina tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil): 83,3 % (50/60) bolesnika u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksilom (skupina PLB-tenofoviridizoproksil): 62,1 % (18/29) bolesnika u skupini PLB-tenofoviridizoproksil imalo je HBV DNA < 400 kopija/ml u 192. tjednu. U skupinama tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil i PLB-tenofoviridizoproksil (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 tenofoviridizoproksilom u 192. tjednu održale su se za sve genotipove: A, B i C (80 – 100 %), u skupini tenofoviridizoproksil-tenofoviridizoproksil. 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 10:

Tablica 10: Ocjena mineralne gustoće kostiju na početku ispitivanja, u 48. i 192. tjednu

	Na početku		48. tjedan		192. tjedan	
	Tenofoviridi zoproksil	PLB	Tenofovirid izoproksil-tenofoviridi zoproksil	PLB-tenofoviridi zoproksil	Tenofoviridi zoproksil-tenofoviridi zoproksil	PLB-tenofoviridi zoproksil
Srednja vrijednost (SD) BMD Z-rezultata ^a 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 ^a 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 ^a 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)

	Na početku		48. tjedan		192. tjedan	
	Tenofovirdi zoproksil	PLB	Tenofovirdi izoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil	Tenofovirdi zoproksil-tenofovirdi zoproksil	PLB-tenofovirdi zoproksil
Srednja vrijednost promjene (SD) BMD Z-rezultata ^a 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)
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a lumbalne kralježnice ^a od početne vrijednosti za ≥ 4 %	N/P	N/P	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativna incidencija smanjenja BMD-a cijelog tijela ^a od početne vrijednosti za ≥ 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

^a Više nijedan ispitanik nije imao smanjenja BMD-a ≥ 4 % nakon 48. tjedna

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vireada 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

Tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksila u bolesnika zaraženih HIV-om, tenofovirdizoproksil brzo se apsorbira i pretvara u tenofovir. Davanje višestrukih doza tenofovirdizoproksila 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 bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Primjena tenofovirdizoproksila s obrokom bogatim mastima povećala je oralnu bioraspoloživost, kod čega se AUC vrijednost tenofovira povećala za približno 40 %, a C_{max} za približno 14 %. Nakon prve doze tenofovirdizoproksila primijenjene nahranjenim bolesnicima, medijan C_{max} u serumu kretao se u rasponu od 213 do 375 ng/ml. Međutim, primjena tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksil 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 tenofovirdizoproksila 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 virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) s tjelesnom težinom \geq 35 kg i 23 djece zaražene virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina (vidjeti tablicu 11 niže). Izloženost tenofoviru postignuta u ovih pedijatrijskih bolesnika koji su primali peroralno dnevnu dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg ili 6,5 mg tenofovirdizoproksila po kilogramu tjelesne težine do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su primali dozu tenofovirdizoproksila od 245 mg jedanput na dan.

Tablica 11: Srednje (\pm SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara tenofovira po dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika

Doza i oblik	245 mg filmom obložene tablete 12 do < 18 godina (n = 8)	6,5 mg/kg granule 2 do < 12 godina (n = 23)
C_{max} (μ g/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC _{tau} (μ g h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Kronični hepatitis B: Izloženost tenofovirusu, 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 tenofovirusu u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HBV-om u dobi od 2 do < 12 godina koji su primali oralne dnevne doze tenofoviridizoproksila 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 tenofoviridizoproksila od 6,5 mg/kg do najveće doze od 245 mg tenofoviridizoproksila.

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece mlađe od 2 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri tenofovira određeni su nakon primjene jednokratne doze tenofoviridizoproksila 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) u odraslih (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 tenofovirusu 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.

Farmakokinetički model podataka o farmakokinetici jednokratnih doza u odraslih ispitanika koji nisu bili zaraženi virusom HIV i hepatitisa B, a imali su oštećenje funkcije bubrega različitih stupnjeva primjenjivao se za određivanje preporuka za doze i intervale između doza za odrasle ispitanike s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2).

Doze od 132 mg, 65 mg i 33 mg granula tenofoviridizoproksila jedanput na dan preporučuju se u odraslih bolesnika s izračunatim klirensom kreatinina (CrCl) od 30 do 49 ml/min, 20 do 29 ml/min, odnosno 10 do 19 ml/min. Iako se ne očekuje da će te doze točno reproducirati farmakokinetički profil tenofovira u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koji primaju tenofoviridizoproksil 245 mg filmom obloženih tableta, one predstavljaju nabolju ravnotežu koristi i rizika za bolesnike s oštećenjem bubrega.

U ispitanika s bolešću bubrega u završnoj fazi (CrCl < 10 ml/min) kojima je potrebna hemodijaliza, doza od 16,5 mg tenofoviridizoproksila nakon dovršetka hemodijalize predviđeno ograničava sustavnu akumulaciju tenofovira na izloženosti od oko 2-struko veće u usporedbi s onim zapaženim u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koji primaju tenofoviridizoproksil 245 mg filmom obloženih tableta. Ta preporuka doziranja uravnotežuje potrebu za ograničavanje akumulacije lijeka, održavajući dostatne koncentracije tenofovira u intervalu između doza slične najnižim koncentracijama zapaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koji primaju tenofoviridizoproksil 245 mg filmom obloženih tableta.

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 tenofovirdizoproksila 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_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 tenofovirdifosfata 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 ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 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, nepouzdanu 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etilceluloza (E462)
hidroksipropilceluloza (E463)
manitol (E421)
silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 60 g granula i mjernu žličicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Njemačka

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KARTONSKE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Viread 123 mg filmom obložene tablete
tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 123 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta.
30 tableta.

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.
90 (3 boce od 30) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/01/200/005 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viread 123 mg [Samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo na vanjskom pakiranju]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo na vanjskom pakiranju]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KARTONSKE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Viread 163 mg filmom obložene tablete
tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 163 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta.
30 tableta.

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.
90 (3 boce od 30) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/01/200/007 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viread 163 mg [Samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo na vanjskom pakiranju]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo na vanjskom pakiranju]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KARTONSKE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Viread 204 mg filmom obložene tablete
tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 204 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta.
30 tableta.

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.
90 (3 boce od 30) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/008 30 filmom obloženih tableta
EU/1/01/200/009 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viread 204 mg [Samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo na vanjskom pakiranju]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo na vanjskom pakiranju]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KARTONSKE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Viread 245 mg filmom obložene tablete
tenofovirdizoprosil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 245 mg tenofovirdizoprosila (u obliku tenofovirdizoprosilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta.

30 tableta.

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.

90 (3 boce od 30) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/01/200/002 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viread 245 mg [Samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo na vanjskom pakiranju]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo na vanjskom pakiranju]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KARTONSKE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Viread 33 mg/g granule
tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna mjerna žličica sadrži jedan gram granula, koji sadrži 33 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži manitol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 g granula.

Primijeniti pomoću priložene mjerne žličice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/200/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viread granule [Samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo na vanjskom pakiranju]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo na vanjskom pakiranju]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Viread 123 mg filmom obložene tablete tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viread i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread
3. Kako uzimati Viread
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viread
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viread i za što se koristi

Viread sadrži djelatnu tvar *tenofoviridizoproksil*. Ta djelatna tvar je *antiretrovirusni* ili antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a *reverzne transkriptaze*, a kod hepatitisa B DNA *polimeraze*) koji je neophodan za umnožavanje virusa. Kod HIV-a, Viread se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Viread 123 mg tablete su lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Viread 123 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **čija je tjelesna težina od 17 kg do manje od 22 kg**
- **koja su već bila liječena drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.**

Viread 123 mg tablete također se primjenjuju za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije HBV-om (virusom hepatitisa B).

Viread 123 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **djece čija je tjelesna težina od 17 kg do manje od 22 kg**

Vaše dijete ne mora imati HIV kako bi se liječilo lijekom Viread zbog HBV-a.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Vireada u Vašeg djeteta može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a. Vaše dijete isto tako može prenijeti HBV na druge, pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako bi se izbjeglo inficiranje drugih osoba.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread

Nemojte dati Viread

- **ako je Vaše dijete alergično** na tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

→ Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta i nemojte mu dati Viread.**

Upozorenja i mjere opreza

- Za HIV, Viread 123 mg tablete pogodne su samo **za djecu koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.
- **Provjerite** odgovaraju li Viread 123 mg tablete **Vašem djetetu po dobi i tjelesnoj težini;** pogledajte *Djeca i adolescenti*.

Viread ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim putem ili putem krvi. Da biste to izbjegli, morate i dalje poduzimati mjere opreza.

Razgovarajte sa liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom prije nego što mu date Viread.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest bubrega ili ako su testovi ukazivali na probleme s bubrezima.** Viread se ne smije davati djeci s bubrežnim tegobama. Viread može utjecati na bubrege Vašeg djeteta tijekom liječenja. Prije početka liječenja, liječnik Vašeg djeteta možda će zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega Vašeg djeteta. Također liječnik Vašeg djeteta može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada bubrega Vašeg djeteta.

Viread se obično ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege Vašeg djeteta (pogledajte *Drugi lijekovi i Viread*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik Vašeg djeteta jednom će tjedno pratiti funkciju bubrega Vašeg djeteta.

- **Ako Vaše dijete boluje od osteoporoze,** ima prijelom kostiju u anamnezi ili probleme s kostima.

Poteškoće s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše dijete ima bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite djetetova liječnika.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako je Vaše dijete zaraženo hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmisliti o najboljem liječenju za Vaše dijete. Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta možda će napraviti krvne pretrage da bi mogao pratiti funkciju jetre Vašeg djeteta.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako Vaše dijete ima uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i ima neku infekciju, u Vašeg se djeteta mogu nakon započinjanja liječenja Vireadom razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav tijela Vašeg djeteta bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što Vaše dijete započne uzimati Viread. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi kada Vaše dijete počne uzimati lijekove za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako kod Vašeg djeteta uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite liječnika svog djeteta odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

Djeca i adolescenti

Viread 123 mg tablete **pogodne su samo za:**

- **djecu zaraženu virusom HIV-1 u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 17 kg do manje od 22 kg i koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije (otpornosti na lijek) ili su prouzročili nuspojave.
- **djecu zaraženu virusom HBV u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 17 kg do manje od 22 kg**

Viread 123 mg tablete **nisu** pogodne za sljedeće skupine:

- **nisu** za djecu tjelesne težine manje od 17 kg ili 22 kg ili više. Ako Vaše dijete ima tjelesnu težinu izvan dopuštene, obratite se liječniku Vašeg djeteta.
- **nisu** za djecu mlađu od 6 godina i adolescente od 12 ili više godina

Za doziranje pogledajte dio 3, *Kako uzimati Viread.*

Drugi lijekovi i Viread

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako Vaše dijete ima i HBV i HIV, kad počne uzimati lijek Viread **nemojte prekidati primjenu nijednog lijeka protiv HIV-a** koji mu je propisao liječnik.
- **Nemojte davati Viread Vašem djetetu** ako već uzima druge lijekove koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofovirafenamid. Nemojte davati Viread zajedno s drugim lijekovima koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).

- **Vrlo je važno da liječnika Vašeg djeteta obavijestite ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji mu mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
 - amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
 - foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
 - interleukin-2 (za liječenje raka)
 - adefovirdipivoksil (za HBV)
 - takrolimus (za supresiju imunološkog sustava)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanje Vireada s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može povećati razinu didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofoviridizoproksil i didanozin. Liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmotriti hoće li liječiti Vaše dijete kombinacijama tenofovira i didanozina.
 - **Također je važno reći liječniku i** ako Vaše dijete uzima ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir radi liječenja infekcije hepatitisom C.

Viread s hranom i pićem

Viread dajte s hranom (na primjer uz obrok ili užinu).

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno ili doji ili misli da bi moglo biti trudno, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku za savjet prije nego što uzme ovaj lijek.

- **Ako je Vaše dijete uzimalo Viread** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik Vašeg djeteta zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj ploda. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale lijekove kao što je Viread (NRTI) prevagnula je korist od zaštite protiv virusa u odnosu na rizike od nuspojava.
- Ako Vaše dijete ima HBV i njezina beba je primila terapiju za sprječavanje prijenosa hepatitisa B pri rođenju, Vaše dijete možda može dobiti svoje dojenče, ali prvo se obratite liječniku Vašeg djeteta kako biste dobili više informacija.
- Dojenje se ne preporučuje u majki koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako Vaše dijete doji ili razmišlja o dojenju, **obratite se djetetovom liječniku što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Viread može uzrokovati omaglicu. Ako Vaše dijete tijekom uzimanja Vireada ima omaglicu, **ne smije upravljati vozilom, voziti se na biciklu niti raditi s alatima ili na strojevima.**

Viread sadrži laktozu.

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread. Ako Vam je djetetov liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Viread sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Viread

Vaše dijete mora uvijek uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao njegov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza:

- **Djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina čija je tjelesna težina od 17 kg do manje od 22 kg:** 1 tableta svaki dan s hranom (na primjer, s obrokom ili užinom).

Liječnik Vašeg djeteta pratit će njegovu tjelesnu težinu.

Vaše dijete mora uvijek uzimati onu dozu koju je preporučio njegov liječnik. To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzima potpuno djelotvoran te da se smanji rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik Vašeg djeteta ne kaže da to učinite.

Za HIV će liječnik Vašeg djeteta propisati Viread s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Pročitajte upute o drugim antiretrovirusnim lijekovima, koje su namijenjene bolesniku i koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako Vaše dijete uzme više Vireada nego što je trebalo

Ako Vaše dijete slučajno uzme previše Viread tableta, može imati povećani rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Sa sobom ponesite bocu s tabletama kako bi lakše opisali što je Vaše dijete uzelo.

Ako je Vaše dijete zaboravilo uzeti Viread

Važno je da Vaše dijete ne propusti uzeti dozu Vireada. Ako propusti dozu, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ju je trebalo uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada ju obično uzima, neka Vaše dijete uzme dozu čim može, a potom sljedeću dozu neka uzme u redovito vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ju je Vaše dijete trebalo uzeti, zaboravite na dozu koju je propustilo. Pričekajte pa mu sljedeću dozu dajte u redovito vrijeme. Nemojte dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako je Vaše dijete povraćalo u razmaku manjem od 1 sata nakon što je uzelo Viread, dajte mu drugu tabletu. Vaše dijete ne treba uzeti drugu tabletu ako je povraćalo nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju Vireada.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Viread

Vaše dijete ne smije prestati uzimati Viread bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja Vireadom može smanjiti učinkovitost terapije koju je preporučio liječnik Vašeg djeteta.

Ako Vaše dijete ima hepatitis B ili ako ima i HIV i hepatitis B zajedno (ako je istodobno zaraženo), vrlo je važno da se ne prestane liječiti Vireadom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom Vašeg djeteta. Neki su bolesnici imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to

da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Vireadom. Možda će Vaše dijete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa Vašeg djeteta.

- Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta prije nego što iz bilo kojeg razloga Vaše dijete prestane uzimati Viread, osobito ako osjeti neke nuspojave ili dobije neku drugu bolest.
- Liječnika Vašeg djeteta odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se Vaše dijete prestane liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se liječniku Vašeg djeteta prije nego što ponovno počne uzimati tablete Viread.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik Vašeg djeteta će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika Vašeg djeteta

- **Laktacidoza** (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u trbuhu.

→ Ukoliko sumnjate da Vaše dijete možda ima **laktacidozu**, odmah se obratite liječniku Vašeg djeteta.

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- **bol u trbuhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- upala bubrega, **prekomjerno mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bol u leđima** kod Vašeg djeteta uzrokovana tegobama s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega

- omekšanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju) do čega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula.
 - **masna jetra**
- **Ako mislite da Vaše dijete ima bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 bolesnika):

- proljev, povraćanje, mučnina, omaglica, osip, slabost

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 bolesnika):

- vjetrovi, gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi Vašeg djeteta
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viread

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kartonskoj kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viread sadrži

- **Djelatna tvar je** tenofovir. Jedna tableta Vireada sadrži 123 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su** mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat i magnezijev stearat (E572) koji čine jezgru tablete, te laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171) i gliceroltriacetat (E1518), koji čine ovojnicu tablete. Pogledajte dio 2 „Viread sadrži laktozu”.

Kako Viread izgleda i sadržaj pakiranja

Viread 123 mg filmom obložene tablete bijele su, trokutaste, filmom obložene tablete, promjera 8,5 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani te „150” na drugoj strani. Viread 123 mg filmom obložene tablete isporučuju se u bocama koje sadrže 30 tableta. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje od silikatnog gela koji se mora čuvati u boci radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silikatnog gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjske kartonske kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i 3 boce s 30 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Viread 163 mg filmom obložene tablete tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viread i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread
3. Kako uzimati Viread
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viread
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viread i za što se koristi

Viread sadrži djelatnu tvar *tenofoviridizoproksil*. Ta djelatna tvar je *antiretrovirusni* ili antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a *reverzne transkriptaze*, a kod hepatitisa B DNA *polimeraze*) koji je neophodan za umnožavanje virusa. Kod HIV-a, Viread se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Viread 163 mg tablete su lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Viread 163 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **čija je tjelesna težina od 22 kg do manje od 28 kg**
- **koja su već bila liječena drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.**

Viread 163 mg tablete također se primjenjuju za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije HBV-om (virusom hepatitisa B).

Viread 163 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **djece čija je tjelesna težina od 22 kg do manje od 28 kg**

Vaše dijete ne mora imati HIV kako bi se liječilo lijekom Viread zbog HBV-a.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Vireada u Vašeg djeteta može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a. Vaše dijete isto tako može prenijeti HBV na druge, pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako bi se izbjeglo inficiranje drugih osoba.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread

Nemojte dati Viread

- **ako je Vaše dijete alergično** na tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

→ Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta i nemojte mu dati Viread.**

Upozorenja i mjere opreza

- Za HIV, Viread 163 mg tablete pogodne su samo **za djecu koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.
- **Provjerite** odgovaraju li Viread 163 mg tablete **Vašem djetetu po dobi i tjelesnoj težini;** pogledajte *Djeca i adolescenti*.

Viread ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim putem ili putem krvi. Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta o mjerama opreza koje treba poduzeti da se druge osobe ne bi zarazile.

Razgovarajte sa liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom prije nego što mu date Viread.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest bubrega ili ako su testovi ukazivali na probleme s bubrezima.** Viread se ne smije davati djeci s bubrežnim tegobama. Viread može utjecati na bubrege Vašeg djeteta tijekom liječenja. Prije početka liječenja, liječnik Vašeg djeteta možda će zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega Vašeg djeteta. Također liječnik Vašeg djeteta može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada bubrega Vašeg djeteta.

Viread se obično ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege Vašeg djeteta (pogledajte *Drugi lijekovi i Viread*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik Vašeg djeteta jednom će tjedno pratiti funkciju bubrega Vašeg djeteta.

- **Ako Vaše dijete boluje od osteoporoze,** ima prijelom kostiju u anamnezi ili probleme s kostima.

Poteškoće s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše dijete ima bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite djetetova liječnika.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako je Vaše dijete zaraženo hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmisliti o najboljem liječenju za Vaše dijete. Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta možda će napraviti krvne pretrage da bi mogao pratiti funkciju jetre Vašeg djeteta.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako Vaše dijete ima uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i ima neku infekciju, u Vašeg se djeteta mogu nakon započinjanja liječenja Vireadom razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav tijela Vašeg djeteta bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što Vaše dijete započne uzimati Viread. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi kada Vaše dijete počne uzimati lijekove za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako kod Vašeg djeteta uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite liječnika svog djeteta odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

Djeca i adolescenti

Viread 163 mg tablete **pogodne su samo** za:

- **djecu zaraženu virusom HIV-1 u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 22 kg do manje od 28 kg, i koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije (otpornosti na lijek) ili su prouzročili nuspojave.
- **djecu zaraženu virusom HBV u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 22 kg do manje od 28 kg**

Viread 163 mg tablete **nisu** pogodne za sljedeće skupine:

- **nisu** za djecu tjelesne težine manje od 22 kg ili 28 kg ili više. Ako Vaše dijete ima tjelesnu težinu izvan dopuštene, obratite se liječniku Vašeg djeteta.
- **nisu** za djecu mlađu od 6 godina i adolescente od 12 ili više godina

Za doziranje pogledajte dio 3, *Kako uzimati Viread.*

Drugi lijekovi i Viread

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako Vaše dijete ima i HBV i HIV, kad počne uzimati lijek Viread **nemojte prekidati primjenu nijednog lijeka protiv HIV-a** koji mu je propisao liječnik.
- **Nemojte davati Viread Vašem djetetu** ako već uzima druge lijekove koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid. Nemojte davati Viread zajedno s drugim lijekovima koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).

- **Vrlo je važno da liječnika Vašeg djeteta obavijestite ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji mu mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
 - amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
 - foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
 - interleukin-2 (za liječenje raka)
 - adefovirdipivoksil (za HBV)
 - takrolimus (za supresiju imunološkog sustava)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanje Vireada s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može povećati razinu didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofovir dizoproksil i didanozin. Liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmotriti hoće li liječiti Vaše dijete kombinacijama tenofovira i didanozina.
 - **Također je važno reći liječniku i** ako Vaše dijete uzima ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir radi liječenja infekcije hepatitisom C.

Viread s hranom i pićem

Viread dajte s hranom (na primjer uz obrok ili užinu).

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno ili doji ili misli da bi moglo biti trudno, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku za savjet prije nego što uzme ovaj lijek.

- **Ako je Vaše dijete uzimalo Viread** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik Vašeg djeteta zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj ploda. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale lijekove kao što je Viread (NRTI) prevagnula je korist od zaštite protiv virusa u odnosu na rizike od nuspojava.
- Ako Vaše dijete ima HBV i njezina beba je primila terapiju za sprječavanje prijenosa hepatitisa B pri rođenju, Vaše dijete možda može dobiti svoje dojenje, ali prvo se obratite liječniku Vašeg djeteta kako biste dobili više informacija.
- Dojenje se ne preporučuje u majki koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako Vaše dijete doji ili razmišlja o dojenju, **obratite se djetetovom liječniku što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Viread može uzrokovati omaglicu. Ako Vaše dijete tijekom uzimanja Vireada ima omaglicu, **ne smije upravljati vozilom, voziti se na biciklu niti raditi s alatima ili na strojevima.**

Viread sadrži laktozu.

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread. Ako Vam je djetetov liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Viread sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Viread

Vaše dijete mora uvijek uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao njegov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza:

- **Djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina čija je tjelesna težina od 22 kg do manje od 28 kg:** 1 tableta svaki dan s hranom (na primjer, s obrokom ili užinom).

Liječnik Vašeg djeteta pratit će njegovu tjelesnu težinu.

Vaše dijete mora uvijek uzimati onu dozu koju je preporučio njegov liječnik. To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzima potpuno djelotvoran te da se smanji rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik Vašeg djeteta ne kaže da to učinite.

Za HIV će liječnik Vašeg djeteta propisati Viread s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Pročitajte upute o drugim antiretrovirusnim lijekovima, koje su namijenjene bolesniku i koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako Vaše dijete uzme više Vireada nego što je trebalo

Ako Vaše dijete slučajno uzme previše Viread tableta, može imati povećani rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Sa sobom ponesite bočicu s tabletama kako bi lakše opisali što je Vaše dijete uzelo.

Ako je Vaše dijete zaboravilo uzeti Viread

Važno je da Vaše dijete ne propusti uzeti dozu Vireada. Ako propusti dozu, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ju je trebalo uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada ju obično uzima, neka Vaše dijete uzme dozu čim može, a potom sljedeću dozu neka uzme u redovito vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ju je Vaše dijete trebalo uzeti, zaboravite na dozu koju je propustilo. Pričekajte pa mu sljedeću dozu dajte u redovito vrijeme. Nemojte dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako je Vaše dijete povraćalo u razmaku manjem od 1 sata nakon što je uzelo Viread, dajte mu drugu tabletu. Vaše dijete ne treba uzeti drugu tabletu ako je povraćalo nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju Vireada.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Viread

Vaše dijete ne smije prestati uzimati Viread bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja Vireadom može smanjiti učinkovitost terapije koju je preporučio liječnik Vašeg djeteta.

Ako Vaše dijete ima hepatitis B ili ako ima i HIV i hepatitis B zajedno (ako je istodobno zaraženo), vrlo je važno da se ne prestane liječiti Vireadom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom Vašeg djeteta. Neki su bolesnici imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to

da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Vireadom. Možda će Vaše dijete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa Vašeg djeteta.

- Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta prije nego što iz bilo kojeg razloga Vaše dijete prestane uzimati Viread, osobito ako osjeti neke nuspojave ili dobije neku drugu bolest.
- Liječnika Vašeg djeteta odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se Vaše dijete prestane liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se liječniku Vašeg djeteta prije nego što ponovno počne uzimati tablete Viread.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik Vašeg djeteta će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika Vašeg djeteta

- **Laktacidoza** (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u truhu.

→ Ukoliko sumnjate da Vaše dijete možda ima **laktacidozu**, odmah se obratite liječniku Vašeg djeteta.

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- **bol u truhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- upala bubrega, **prekomjerno mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bol u leđima** kod Vašeg djeteta uzrokovana tegobama s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega

- omekšanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju) do čega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula.
 - **masna jetra**
- **Ako mislite da Vaše dijete ima bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 bolesnika):

- proljev, povraćanje, mučnina, omaglica, osip, slabost

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 bolesnika):

- vjetrovi, gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi Vašeg djeteta
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viread

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kartonskoj kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viread sadrži

- **Djelatna tvar je** tenofovir. Jedna tableta Vireada sadrži 163 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su** mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat i magnezijev stearat (E572) koji čine jezgru tablete, te laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171) i gliceroltriacetat (E1518), koji čine ovojnicu tablete. Pogledajte dio 2, „Viread sadrži laktozu”.

Kako Viread izgleda i sadržaj pakiranja

Viread 163 mg filmom obložene tablete bijele su, okrugle, filmom obložene tablete, promjera 10,7 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani te „200” na drugoj strani. Viread 163 mg filmom obložene tablete isporučuju se u bočicama koje sadrže 30 tableta. Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje od silikatnog gela koji se mora čuvati u bočici radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silikatnog gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjske kartonske kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta i 3 boce s 30 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Viread 204 mg filmom obložene tablete tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viread i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread
3. Kako uzimati Viread
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viread
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viread i za što se koristi

Viread sadrži djelatnu tvar *tenofoviridizoproksil*. Ta djelatna tvar je *antiretrovirusni* ili antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a *reverzne transkriptaze*, a kod hepatitisa B DNA *polimeraze*) koji je neophodan za umnožavanje virusa. Kod HIV-a, Viread se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Viread 204 mg tablete su lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Viread 204 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **čija je tjelesna težina od 28 kg do manje od 35 kg**
- **koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.

Viread 204 mg tablete također se primjenjuju za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije HBV-om (virusom hepatitisa B).

Viread 204 mg tablete namijenjene su primjeni u djece. Pogodne su samo u:

- **djece u dobi od 6 do manje od 12 godina**
- **djece čija je tjelesna težina od 28 kg do manje od 35 kg**

Vaše dijete ne mora imati HIV kako bi se liječilo lijekom Viread zbog HBV-a.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Vireada u Vašeg djeteta može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a. Vaše dijete isto tako može prenijeti HBV na druge, pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako bi se izbjeglo inficiranje drugih osoba.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread

Nemojte dati Viread

- **ako je Vaše dijete alergično** na tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

→ Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta i nemojte mu dati Viread.**

Upozorenja i mjere opreza

- Za HIV, Viread 204 mg tablete pogodne su samo **za djecu koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.
- **Provjerite** odgovaraju li Viread 204 mg tablete **Vašem djetetu po dobi i tjelesnoj težini**; pogledajte *Djeca i adolescenti*.

Viread ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim putem ili putem krvi. Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta o mjerama opreza koje treba poduzeti da se druge osobe ne bi zarazile.

Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom prije nego što mu date Viread.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest bubrega ili ako su testovi ukazivali na probleme s bubrezima.** Viread se ne smije davati djeci s bubrežnim tegobama. Viread može utjecati na bubrege Vašeg djeteta tijekom liječenja. Prije početka liječenja, liječnik Vašeg djeteta možda će zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega Vašeg djeteta. Također liječnik Vašeg djeteta može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada bubrega Vašeg djeteta.

Viread se obično ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege Vašeg djeteta (pogledajte *Drugi lijekovi i Viread*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik Vašeg djeteta jednom će tjedno pratiti funkciju bubrega Vašeg djeteta.

- **Ako Vaše dijete boluje od osteoporoze**, ima prijelom kostiju u anamnezi ili probleme s kostima.

Poteškoće s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše dijete ima bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite djetetova liječnika.

- **Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako je Vaše dijete zaraženo hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmisliti o najboljem liječenju za Vaše dijete. Ako je Vaše dijete imalo bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik Vašeg djeteta možda će napraviti krvne pretrage da bi mogao pratiti funkciju jetre Vašeg djeteta.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako Vaše dijete ima uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i ima neku infekciju, u Vašeg se djeteta mogu nakon započinjanja liječenja Vireadom razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav tijela Vašeg djeteta bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što Vaše dijete započne uzimati Viread. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi kada Vaše dijete počne uzimati lijekove za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako kod Vašeg djeteta uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite liječnika svog djeteta odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

Djeca i adolescenti

Viread 204 mg tablete **pogodne su samo** za:

- **djecu zaraženu virusom HIV-1 u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 28 kg do manje od 35 kg i koja su već bila liječena** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije (otpornosti na lijek) ili su prouzročili nuspojave.
- **djecu zaraženu virusom HBV u dobi od 6 do manje od 12 godina, čija je tjelesna težina od 28 kg do manje od 35 kg**

Viread 204 mg tablete **nisu** pogodne za sljedeće skupine:

- **nisu** za djecu tjelesne težine manje od 28 kg ili 35 kg ili više. Ako Vaše dijete ima tjelesnu težinu izvan dopuštene, obratite se liječniku Vašeg djeteta.
- **nisu** za djecu mlađu od 6 godina i adolescente od 12 ili više godina

Za doziranje pogledajte dio 3, *Kako uzimati Viread.*

Drugi lijekovi i Viread

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako Vaše dijete ima i HBV i HIV, kad počne uzimati lijek Viread **nemojte prekidati primjenu nijednog lijeka protiv HIV-a** koji mu je propisao liječnik.
- **Nemojte davati Viread Vašem djetetu** ako već uzima druge lijekove koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid. Nemojte davati Viread zajedno s drugim lijekovima koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).

- **Vrlo je važno da liječnika Vašeg djeteta obavijestite ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji mu mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
 - amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
 - foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
 - interleukin-2 (za liječenje raka)
 - adefovirdipivoksil (za HBV)
 - takrolimus (za supresiju imunološkog sustava)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanje Vireada s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može povećati razinu didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofoviridizoproksil i didanozin. Liječnik Vašeg djeteta pažljivo će razmotriti hoće li liječiti Vaše dijete kombinacijama tenofovira i didanozina.
 - **Također je važno reći liječniku i** ako Vaše dijete uzima ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir radi liječenja infekcije hepatitisom C.

Viread s hranom i pićem

Viread dajte s hranom (na primjer uz obrok ili užinu).

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno ili doji ili misli da bi moglo biti trudno, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku za savjet prije nego što uzme ovaj lijek.

- **Ako je Vaše dijete uzimalo Viread** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik Vašeg djeteta zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj ploda. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale lijekove kao što je Viread (NRTI) prevagnula je korist od zaštite protiv virusa u odnosu na rizike od nuspojava.
- Ako Vaše dijete ima HBV i njezina beba je primila terapiju za sprječavanje prijenosa hepatitisa B pri rođenju, Vaše dijete možda može dobiti svoje dojenče, ali prvo se obratite liječniku Vašeg djeteta kako biste dobili više informacija.
- Dojenje se ne preporučuje u majki koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako Vaše dijete doji ili razmišlja o dojenju, **obratite se djetetovom liječniku što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Viread može uzrokovati omaglicu. Ako Vaše dijete tijekom uzimanja Vireada ima omaglicu, **ne smije upravljati vozilom, voziti se na biciklu niti raditi s alatima ili na strojevima.**

Viread sadrži laktozu.

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta prije nego što Vaše dijete počne uzimati Viread. Ako Vam je djetetov liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Viread sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Viread

Vaše dijete mora uvijek uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao njegov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza:

- **Djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina čija je tjelesna težina od 28 kg do manje od 35 kg:** 1 tableta svaki dan s hranom (na primjer, s obrokom ili užinom).

Liječnik Vašeg djeteta pratit će njegovu tjelesnu težinu.

Vaše dijete mora uvijek uzimati onu dozu koju je preporučio njegov liječnik. To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzima potpuno djelotvoran te da se smanji rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik Vašeg djeteta ne kaže da to učinite.

Za HIV će liječnik Vašeg djeteta propisati Viread s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Pročitajte upute o drugim antiretrovirusnim lijekovima, koje su namijenjene bolesniku i koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako Vaše dijete uzme više Vireada nego što je trebalo

Ako Vaše dijete slučajno uzme previše Viread tableta, može imati povećani rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Sa sobom ponesite bočicu s tabletama kako bi lakše opisali što je Vaše dijete uzelo.

Ako je Vaše dijete zaboravilo uzeti Viread

Važno je da Vaše dijete ne propusti uzeti dozu Vireada. Ako propusti dozu, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ju je trebalo uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada ju obično uzima, neka Vaše dijete uzme dozu čim može, a potom sljedeću dozu neka uzme u redovito vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ju je Vaše dijete trebalo uzeti, zaboravite na dozu koju je propustilo. Pričekajte pa mu sljedeću dozu dajte u redovito vrijeme. Nemojte dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako je Vaše dijete povraćalo u razmaku manjem od 1 sata nakon što je uzelo Viread, dajte mu drugu tabletu. Vaše dijete ne treba uzeti drugu tabletu ako je povraćalo nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju Vireada.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Viread

Vaše dijete ne smije prestati uzimati Viread bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja Vireadom može smanjiti učinkovitost terapije koju je preporučio liječnik Vašeg djeteta.

Ako Vaše dijete ima hepatitis B ili ako ima i HIV i hepatitis B zajedno (ako je istodobno zaraženo), vrlo je važno da se ne prestane liječiti Vireadom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom Vašeg djeteta. Neki su bolesnici imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to

da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Vireadom. Možda će Vaše dijete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa Vašeg djeteta.

- Razgovarajte s liječnikom Vašeg djeteta prije nego što iz bilo kojeg razloga Vaše dijete prestane uzimati Viread, osobito ako osjeti neke nuspojave ili dobije neku drugu bolest.
- Liječnika Vašeg djeteta odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se Vaše dijete prestane liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se liječniku Vašeg djeteta prije nego što ponovno počne uzimati tablete Viread.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik Vašeg djeteta će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika Vašeg djeteta

- **Laktacidoza** (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u trbuhu.

→ Ukoliko sumnjate da Vaše dijete možda ima **laktacidozu, odmah se obratite liječniku Vašeg djeteta.**

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- **bol u trbuhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- upala bubrega, **prekomjerno mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bol u leđima** kod Vašeg djeteta uzrokovana tegobama s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega

- omekšanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju) do čega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula.
 - **masna jetra**
- **Ako mislite da Vaše dijete ima bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite liječnika Vašeg djeteta.**

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 bolesnika):

- proljev, povraćanje, mučnina, omaglica, osip, slabost

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 bolesnika):

- vjetrovi, gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi Vašeg djeteta
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viread

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kartonskoj kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viread sadrži

- **Djelatna tvar je** tenofovir. Jedna tableta Vireada sadrži 204 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su** mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat i magnezijev stearat (E572) koji čine jezgru tablete, te laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171) i gliceroltriacetat (E1518), koji čine ovojnicu tablete. Pogledajte dio 2 „Viread sadrži laktozu”.

Kako Viread izgleda i sadržaj pakiranja

Viread 204 mg filmom obložene tablete bijele su filmom obložene tablete u obliku kapsula dimenzija 15,4 mm x 7,3 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani te „250” na drugoj strani. Viread 204 mg filmom obložene tablete isporučuju se u bočicama koje sadrže 30 tableta. Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje od silikatnog gela koji se mora čuvati u bočici radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silikatnog gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjske kartonske kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta i 3 boce s 30 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Viread 245 mg filmom obložene tablete tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viread i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viread
3. Kako uzimati Viread
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viread
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je Viread propisan Vašem djetetu, molimo obratite pozornost da se sve informacije u ovoj Uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju molimo umjesto „Vi” čitajte „Vaše dijete”).

1. Što je Viread i za što se koristi

Viread sadrži djelatnu tvar *tenofoviridizoproksil*. Ta djelatna tvar je *antiretrovirusni* ili antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV- ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a *reverzne transkriptaze*, a kod HBV-a *DNA polimeraze*) koji su tim virusima neophodni za umnožavanje. Kod HIV-a, Viread se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Viread 245 mg tablete su lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Tablete su pogodne u:

- **odraslih**
- **adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina koji su već bili liječeni drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.**

Viread 245 mg tablete također se primjenjuju za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Tablete su pogodne u:

- **odraslih**
- **adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina.**

Da biste se liječili Vireadom zbog infekcije HBV-om, ne morate biti zaraženi HIV-om.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Vireada može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a. Isto tako možete HBV prenijeti na druge, pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako biste izbjegli inficiranje drugih osoba.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viread

Nemojte uzimati Viread

- **ako ste alergični** na tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **odmah o tome obavijestite liječnika i nemojte uzimati Viread.**

Upozorenja i mjere opreza

Viread ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim putem ili putem krvi. Da biste to izbjegli, morate i dalje poduzimati mjere opreza.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Vireada.

- **Ako ste imali bolest bubrega ili ako su testovi ukazivali na probleme s bubrezima.** Viread se ne smije davati adolescentima s bubrežnim tegobama. Prije početka liječenja, liječnik će Vam možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega. Viread može utjecati na Vaše bubrege za vrijeme liječenja. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada Vaših bubrega. Ako ste odrasla osoba, liječnik Vam može savjetovati da rijeđe uzimate tablete. Nemojte snižavati propisanu dozu, osim ako Vam je tako rekao liječnik.

Viread se obično ne uzima s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege (pogledajte *Drugi lijekovi i Viread*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će jednom tjedno pratiti funkciju Vaših bubrega.

- **Ako bolujete od osteoporoze,** imate prijelom kostiju u anamnezi ili imate probleme s kostima.

Poteškoće s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, Vaš će liječnik pažljivo razmisliti o najboljem liječenju za Vas. Ako ste imali bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik će možda napraviti krvne pretrage da bi mogao pratiti funkciju jetre.

- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako imate uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i imate neku infekciju, u Vas se mogu nakon započinjanja liječenja Vireadom razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav Vašega tijela bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što započnete uzimati Viread. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) može se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se gore prema trupu tijela, palpitacija, tremora ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.** Viread nije ispitan u bolesnika starijih od 65 godina. Imate li više od 65 godina, a propisali su Vam Viread, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

Djeca i adolescenti

Viread 245 mg tablete **pogodne su** za:

- **adolescente zaražene virusom HIV-1 koji su u dobi od 12 do manje od 18 godina i imaju tjelesnu težinu od najmanje 35 kg i već su bili liječeni** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije (otpornosti na lijek) ili su prouzročili nuspojave
- **adolescente zaražene virusom HBV-a koji su u dobi od 12 do manje od 18 godina i imaju tjelesnu težinu od najmanje 35 kg.**

Viread 245 mg tablete **nisu** pogodne za sljedeće skupine:

- **nisu za djecu zaraženu virusom HIV-1** mlađu od 12 godina
- **nisu za djecu zaraženu virusom HBV-a** mlađu od 12 godina.

Za doziranje pogledajte dio 3, *Kako uzimati Viread.*

Drugi lijekovi i Viread

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako ste istovremeno zaraženi HIV-om i HBV-om, **nemojte prestati uzimati lijekove protiv HIV-a** koje vam je propisao vaš liječnik kad započnete terapiju Vireadom.
- **Nemojte uzimati Viread** ako već uzimate druge lijekove koji sadrže tenofovirdizoproksil ili tenofoviralafenamid. Nemojte istovremeno uzimati Viread i lijekove koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).
- **Vrlo je važno da liječnika obavijestite ako uzimate druge lijekove koji Vam mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
- amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
- foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- adefovirdipivoksil (za HBV)

- takrolimus (za supresiju imunološkog sustava)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanjem Vireada s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofovirdizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama tenofovira i didanozina.
 - **Također je važno reći liječniku i** ako uzimate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir radi liječenja infekcije hepatitisom C.

Viread s hranom i pićem

Viread uzimajte s hranom (na primjer uz obrok ili užinu).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Ako ste Viread uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj Vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.
- Ako ste majka koja je zaražena HBV-om i Vaša beba je primila terapiju za sprječavanje prijenosa hepatitisa B pri rođenju, možda možete dojiti svoje dojenče, ali prvo se obratite svom liječniku kako biste dobili više informacija.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Viread može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja Vireada imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom, voziti se na biciklu niti raditi s alatima ili na strojevima.**

Viread sadrži laktozu.

Obavijestite liječnika prije nego što počnete uzimati Viread. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Viread sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Viread

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza:

- **Odrasli:** 1 tableta svaki dan s hranom (na primjer, s obrokom ili užinom).
- **Adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina tjelesne težine od najmanje 35 kg:**
1 tableta svaki dan s hranom (na primjer s obrokom ili užinom).

Ako imate posebnih poteškoća pri gutanju, tabletu možete smrviti vrhom žlice. Prašak onda pomiješajte s oko 100 ml (pola čaše) vode, soka od naranče ili soka od grožđa pa odmah popijte.

- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.
- **Ako ste odrasla osoba i imate problema s bubrezima,** možda će Vas liječnik uputiti da rjeđe uzimate Viread.
- Ako ste inficirani HBV-om, vaš liječnik Vas može uputiti na testiranje infekcije HIV-om, kako bi se utvrdilo jeste li istovremeno inficirani s oba virusa.

Pročitajte upute o drugim antiretrovirusnim lijekovima, koje su namijenjene bolesniku i koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako uzmete više Vireada nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše Viread tableta, možete imati povećani rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obratite se svome liječniku ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Sa sobom ponesite bočicu s tabletama kako bi lakše opisali što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Viread

Važno je da ne propustite uzeti dozu Vireada. Ako propustite dozu, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ste ju trebali uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada ju obično uzimate, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ste ju trebali uzeti, zaboravite na dozu koju ste propustili. Pričekajte pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što ste uzeli Viread, uzmite drugu tabletu. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju Vireada.

Ako prestanete uzimati Viread

Nemojte prestati uzimati Viread bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja Vireadom može smanjiti učinkovitost terapije koju Vam je preporučio liječnik.

Ako imate hepatitis B ili HIV infekciju i hepatitis B zajedno, vrlo je važno da se ne prestanete liječiti Vireadom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Neki su bolesnici imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Vireadom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa.

- Razgovarajte s liječnikom prije nego što iz bilo kojeg razloga prestanete uzimati Viread, osobito ako osjetite neke nuspojave ili dobijete neku drugu bolest.

- Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se liječniku prije nego što ponovno počnete uzimati tablete Viread.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite svog liječnika

- **Laktacidoza** (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u truhu.

→ Ukoliko sumnjate da možda imate **laktacidozu, odmah se obratite liječniku.**

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- **bol u truhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- upala bubrega, **prekomjerno mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bol u leđima** uzrokovana tegobama s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega
- omekšanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju) do čega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula.
- **masna jetra**

→ **Ako mislite da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite svog liječnika.**

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 bolesnika):

- proljev, povraćanje, mučnina, omaglica, osip, slabost

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 bolesnika):

- glavobolja, bol u trbuhu, umor, nadutost, vjetrovi, gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viread

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kartonskoj kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viread sadrži

- **Djelatna tvar je** tenofovir. Jedna tableta Vireada sadrži 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su** mikrokristalična celuloza (E460), prethodno gelirani škrob, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat i magnezijev stearat (E572) koji čine jezgru tablete, te laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), gliceroltriacetat (E1518) i boja indigo karmin aluminium lake (E132) koji čine ovojnici tablete. Pogledajte dio 2 „Viread sadrži laktozu”.

Kako Viread izgleda i sadržaj pakiranja

Viread 245 mg filmom obložene tablete su svijetloplave, filmom obložene tablete u obliku badema dimenzija 16,8 mm x 10,3 mm. S utisnutim oznakama „GILEAD” i „4331” na jednoj strani, a na drugoj strani „300”. Viread 245 mg filmom obložene tablete isporučuju se u bočicama koje sadrže 30 tableta. Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje od silikatnog gela koji se mora čuvati u bočici radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silikatnog gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjske kartonske kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta i 3 boce s 30 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:
Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Njemačka

ili

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Viread 33 mg/g granule tenofovirdizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viread i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viread
3. Kako uzimati Viread
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viread
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je Viread propisan Vašem djetetu, molimo obratite pozornost da se sve informacije u ovoj Uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju molimo umjesto „Vi” čitajte „Vaše dijete”).

1. Što je Viread i za što se koristi

Viread sadrži djelatnu tvar *tenofovirdizoproksil*. Ta djelatna tvar je *antiretrovirusni* ili antivirusni lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV- ili HBV-infekcije ili oboje. Tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*, općenito poznat kao NRTI i djeluje tako što ometa normalan rad enzima (kod HIV-a *reverzne transkriptaze*, a kod HBV-a *DNA polimeraze*) koji su tim virusima neophodni za umnožavanje. Kod HIV-a, Viread se uvijek treba primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Viread 33 mg/g granule su lijek za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)
Pogodne su u:

- **odraslih**
- **djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina koji su već bili liječeni drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije ili su prouzročili nuspojave.**

Viread 33 mg/g granule također se primjenjuju za liječenje kroničnog hepatitisa B, infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Pogodne su u:

- **odraslih**
- **djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina.**

Da biste se liječili Vireadom zbog infekcije HBV-om, ne morate biti zaraženi HIV-om.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Vireada može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a. Isto tako možete HBV prenijeti na druge, pa je zbog toga važno poduzeti mjere opreza kako biste izbjegli inficiranje drugih osoba.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viread

Nemojte uzimati Viread

- **ako ste alergični** na tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **odmah o tome obavijestite liječnika i nemojte uzimati Viread.**

Upozorenja i mjere opreza

Viread ne smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim putem ili putem krvi. Da biste to izbjegli, morate i dalje poduzimati mjere opreza.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Vireada.

- **Ako ste imali bolest bubrega ili ako su testovi ukazivali na probleme s bubrezima.** Viread se ne smije davati djeci s bubrežnim tegobama. Prije početka liječenja, liječnik će Vam možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega. Viread može utjecati na Vaše bubrege za vrijeme liječenja. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada Vaših bubrega. Ako ste odrasla osoba, liječnik Vam može savjetovati da smanjite dnevnu dozu granula. Nemojte snižavati propisanu dozu, osim ako Vam je tako rekao liječnik.

Viread se obično ne uzima s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege (pogledajte *Drugi lijekovi i Viread*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će jednom tjedno pratiti funkciju Vaših bubrega.

- **Ako bolujete od osteoporoze,** imate prijelom kostiju u anamnezi ili probleme s kostima.

Poteškoće s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, Vaš će liječnik pažljivo razmisliti o najboljem liječenju za Vas. Ako ste imali bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik će možda napraviti krvne pretrage da bi mogao pratiti funkciju jetre.

- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako imate uznapredovali oblik HIV infekcije (AIDS) i imate neku infekciju, u Vas se mogu nakon započinjanja liječenja Vireadom razviti simptomi infekcije i upale ili pogoršanje simptoma postojeće infekcije. Ti simptomi mogu ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav Vašega tijela bori protiv infekcije. Obratite pozornost na znakove upale ili infekcije ubrzo nakon što započnete uzimati Viread. Ako opazite znakove upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) može se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se gore prema trupu tijela, palpitacija, tremora ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.** Viread nije ispitan u bolesnika starijih od 65 godina. Imate li više od 65 godina, a propisali su Vam Viread, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

Djeca i adolescenti

Viread 33 mg/g granule **pogodne su samo za:**

- **djecu i adolescente zaražene virusom HIV-1 koji su u dobi od 2 do manje od 18 godina i već su bili liječeni** drugim lijekovima protiv HIV-a koji više nisu potpuno djelotvorni zbog razvoja rezistencije (otpornosti na lijek) ili su prouzročili nuspojave
- **djecu i adolescente zaražene virusom HBV-a koji su u dobi od 2 do manje od 18 godina.**

Viread 33 mg/g granule **nisu** pogodne za sljedeće skupine:

- **nisu za djecu zaraženu virusom HIV-1** mlađu od 2 godina
- **nisu za djecu zaraženu virusom HBV-a (virusom hepatitisa B)** mlađu od 2 godine.

Za doziranje pogledajte dio 3, *Kako uzimati Viread.*

Drugi lijekovi i Viread

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Ako ste istovremeno zaraženi HIV-om i HBV-om, **nemojte prestati uzimati lijekove protiv HIV-a** koje vam je propisao vaš liječnik kad započnete terapiju Vireadom.
- **Nemojte uzimati Viread** ako već uzimate druge lijekove koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid. Nemojte istovremeno uzimati Viread i lijekove koji sadrže adefovirdipivoksil (lijek koji se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa B).
- **Vrlo je važno da liječnika obavijestite ako uzimate druge lijekove koji Vam mogu oštetiti bubrege.**

Ti lijekovi uključuju:

- aminoglikozide, pentamidin ili vankomicin (za bakterijsku infekciju)
- amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
- foskarnet, ganciklovir ili cidofovir (za virusnu infekciju)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- adefovirdipivoksil (za HBV)

- takrolimus (za supresiju imunološkog sustava)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Drugi lijekovi koji sadrže didanozin (za infekciju virusom HIV-a):** Uzimanjem Vireada s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada mogu uzrokovati smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadrže tenofovirdizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama tenofovira i didanozina.
 - **Također je važno reći liječniku i** ako uzimate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir radi liječenja infekcije hepatitisom C.

Viread s hranom i pićem

Viread granule treba promiješati s mekanom hranom koju nije potrebno žvakati (na primjer, jogurtom, pireom od jabuka ili dječjom hranom). Ako se žvače, mješavina s granulama ima vrlo gorak okus.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Ako ste Viread uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj Vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.
- Ako ste majka koja je zaražena HBV-om i Vaša beba je primila terapiju za sprječavanje prijenosa hepatitisa B pri rođenju, možda možete dojiti svoje dojenče, ali prvo se obratite svom liječniku kako biste dobili više informacija.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Viread može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja Vireada imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom, voziti se na biciklu niti raditi s alatima ili na strojevima.**

Viread granule sadrže manitol.

Manitol može imati blagi laksativni učinak.

3. Kako uzimati Viread

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza:

- **Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg:** 245 mg, što odgovara 7,5 mjernih žličica granula, jedanput na dan.
- **Djeca u dobi od 2 do manje od 12 godina:** Dnevna doza u djece ovisi o njihovoj tjelesnoj težini. Liječnik Vašeg djeteta odredit će ispravnu dozu Viread granula na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta.

Viread granule potrebno je izmjeriti pomoću priložene mjerne žličice (pogledajte sliku A):

Jedna ravno napunjena mjerna žličica daje 1 g granula, koji sadrži 33 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).



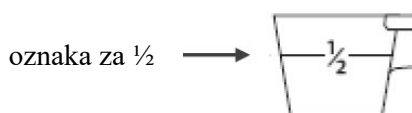
Slika A

- Napunite mjernu žličicu do vrha.
- Pomoću ravnog ruba čistog noža poravnajte granule s gornjim rubom mjerne žličice (pogledajte sliku B).



Slika B

- Za $\frac{1}{2}$ mjerne žličice:
 - Napunite mjernu žličicu do oznake " $\frac{1}{2}$ " s vanjske strane (pogledajte sliku C).



Slika C

- Izmjerite ispravan broj ravno napunjenih mjernih žličica s granulama u posudu.
- Granule morate promiješati s mekanom hranom koju nije potrebno žvakati, na primjer, jogurtom, pireom od jabuke ili dječjom hranom. Potrebna je jedna kuhinjska žlica (15 ml) mekane hrane po jednoj ravno napunjenoj mjernoj žličici granula. Ne miješajte granule s tekućinama.
- Granule morate uzeti odmah nakon što ste ih promiješali s hranom.
- Svaki put uzmite cijelu mješavinu koju ste pripremili.
- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.
- **Ako ste odrasla osoba i imate problema s bubrezima,** možda će Vas liječnik uputiti da smanjite dnevnu dozu granula.
- Ako ste inficirani HBV-om, liječnik Vas može uputiti na testiranje infekcije HIV-om, kako bi se utvrdilo jeste li istovremeno inficirani s oba virusa.

Pročitajte upute o drugim antiretrovirusnim lijekovima, koje su namijenjene bolesniku i koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

Ako uzmete više Vireada nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše Vireada, možete imati povećani rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Obratite se svome liječniku ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Sa sobom ponesite bočicu s granulama kako bi lakše opisali što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Viread

Važno je da ne propustite uzeti dozu Vireada. Ako propustite dozu, izračunajte koliko je proteklo od vremena kad ste ju trebali uzeti.

- **Ako je proteklo manje od 12 sati** od vremena kada ju obično uzimate, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.
- **Ako je proteklo više od 12 sati** od vremena kada ste ju trebali uzeti, zaboravite na dozu koju ste propustili. Pričekajte pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što ste uzeli Viread, uzmite drugu dozu. Drugu dozu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju Vireada.

Ako prestanete uzimati Viread

Nemojte prestati uzimati Viread bez liječničke preporuke. Prestanak liječenja Vireadom može smanjiti učinkovitost terapije koju Vam je preporučio liječnik.

Ako imate hepatitis B ili HIV infekciju i hepatitis B zajedno, vrlo je važno da se ne prestanete liječiti Vireadom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Neki su bolesnici imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Vireadom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa.

- Razgovarajte s liječnikom prije nego što iz bilo kojeg razloga prestanete uzimati Viread, osobito ako osjetite neke nuspojave ili dobijete neku drugu bolest.
- Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.
- Obratite se liječniku prije nego što ponovno počnete uzimati granule Viread.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite svog liječnika

- **Laktacidoza** (prekomjerna razina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može imati smrtni ishod. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u truhu.

→ Ukoliko sumnjate da možda imate **laktacidozu, odmah se obratite liječniku.**

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- **bol u truhu** (abdomenu) uzrokovana upalom gušterače.
- oštećenje stanica bubrežnih tubula

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- upala bubrega, **prekomjerno mokrenje i žeđ**
- **promjene svojstava mokraće i bol u leđima** uzrokovana tegobama s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega
- omekšanje kostiju (uz **bol u kostima** i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju) do čega može doći zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula.
- **masna jetra**

→ **Ako mislite da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obavijestite svog liječnika.**

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 bolesnika):

- proljev, povraćanje, mučnina, omaglica, osip, slabost

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenje fosfata u krvi

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 bolesnika):

- glavobolja, bol u truhu, umor, nadutost, vjetrovi, gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:

- tegobe s jetrom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- oštećenje mišića, bol ili slabost u mišićima

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- tegobe s gušteračom

Oštećenje mišića, omekšanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomom kostiju), bol u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se javiti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viread

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kartonskoj kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viread sadrži

- **Djelatna tvar je** tenofovir. Jedan gram Viread granula sadrži 33 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su** etilceluloza (E462), hidroksipropilceluloza (E463), manitol (E421) i silicijev dioksid (E551). Pogledajte dio 2 „Viread granule sadrže manitol”.

Kako Viread izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek se sastoji od bijelih obloženih granula. Granule se isporučuju u bočici koja sadrži 60 g granula i pakirane su s mjernom žličicom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tenofovirdizoproksil, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o smanjenju mineralne gustoće kostiju dostupne iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između tenofovirdizoproksila i smanjenja mineralne gustoće kostiju barem razumna mogućnost. PRAC također smatra da postojeće upozorenje / mjeru opreza za učinke na kosti treba dodatno pojačati. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tenofovirdizoproksil potrebno izmijeniti u skladu s navedenim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tenofovirdizoproksil, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tenofovirdizoproksil nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.