

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 123 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

123 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

78 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, háromszögletű, 8,5 mm átmérőjű filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „150” szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

A Viread 123 mg filmtabletta más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 6 - <12 éves, 17 - <22 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Viread alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Viread 123 mg filmtabletta krónikus hepatitis B kezelésére javallott 6 és <12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknek testtömege legalább 17 kg és kevesebb mint 22 kg, és:

- kompenzált májbetegség és immunaktív betegség bizonyítéka, azaz aktív vírusreplikáció és tartósan emelkedett szérum GPT-szint, vagy közepes-súlyos gyulladás és/vagy fibrosis szövettani bizonyítéka. A gyermekgyógyászati betegek kezelésének megkezdéséről szóló döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B:

A javasolt adag HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 6 - <12 éves, 17 - <22 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél, akik le tudják nyelni a filmtablettát, naponta egyszer egy 123 mg-os tablettát *per os*, étkezés közben bevéve.

A HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B, 6 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél való kezeléssel kapcsolatban lásd a Viread 163 mg filmtabletta alkalmazási előírását 22 - <28 kg testtömegű, illetve a Viread 204 mg filmtabletta alkalmazási előírását 28 - <35 kg testtömegű gyermekek esetében.

A Viread 33 mg/g granulátum formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 2 - <12 éves, <17 kg testtömegű, vagy a filmtablettát lenyelni nem tudó gyermekgyógyászati betegeknél. Lásd a Viread 33 mg/g granulátum alkalmazási előírását.

A gyermekgyógyászati betegek kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek, beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B-vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérumban GPT-értéknek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása a következőképpen mérlegelhető:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3-6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérumban GPT- és HBV DNS-szintje a kezelés befejezése után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolóra vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérumban GPT- és HBV DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. 2 évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Viread adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Vireadot étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a Viread adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Viread bevétele után több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Viread bevitelét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis beállítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha egyidejű HIV és hepatitis B (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknél leállítják a Viread 123 mg filmtabletta alkalmazását, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött vagy krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Viread 123 mg filmtablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A HBV-fertőzött betegeknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt HIV-antitest-vizsgálatot kell ajánlani (lásd alább az *Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel*).

Hepatitis B

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxilről nem bizonyították be, hogy megakadályozza a HBV másoknak való átadásának kockázatát szexuális érintkezés vagy vérrel való szennyezés esetén. Megfelelő óvintézkedéseket kell továbbra is alkalmazni.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Viread más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Viread egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal
- Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknél a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy

HBV-fertőzött betegeknel (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibítort tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknel tapasztalták.

Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknel illetve akiknek az anamnézisben csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renális tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknel (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnel javasolt a vesefunkció felmérése (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint), valamint a veseműködés monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknel a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxilal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vér káliumszint, valamint a vizelet cukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, nefrológushoz kell fordulni, a tenofovir-dizoproxilal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxikus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknel akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxilt ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxilt klinikailag nem értékelték ki olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxikus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket. Ezen vese-transzporter fehérjék felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani annál a gyermekgyógyászati betegnél, akiknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A Viread a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

A tenofovirt és a tenofovir-dizoproxilt nem metabolizálják a májenzimek. Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú májkárosodásban szenvedő felnőtt, nem HIV-fertőzött betegekkal. Ezeknél a betegeknél nem észleltek jelentős változást a farmakokinetikában (lásd 5.2 pont).

Hepatitis exacerbációk

Fellángolások a kezelés során: A krónikus hepatitis B spontán exacerbációi viszonylag gyakoriak, és ezeket a szérumban GPT-érték átmeneti növekedése jellemzi. A vírusellenes kezelés megkezdése után egyes betegeknél a szérumban GPT-érték emelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérumban GPT-emelkedés általában nem jár a szérumban bilirubin koncentrációjának emelkedésével vagy a máj dekompenzációjával. A cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbációja után nagyobb a májdekompensáció kockázata, ezért ezt a terápiát alatt szigorúan ellenőrizni kell.

Fellángolások a kezelés befejezése után: A hepatitis akut exacerbációját is jelentették azoknál a betegeknél, akik a hepatitis B terápiát abbahagyják. A kezelés utáni exacerbációk általában a HBV DNS emelkedésével járnak, és a többségük önkorlátozónak tűnik. Ugyanakkor beszámoltak súlyos exacerbációkról, köztük halálesetekről. A hepatitis B terápia leállítása után legalább 6 hónapig a klinikai és laboratóriumi megfigyeléssel ismételt ellenőrizni kell a májfunctiót. Adott esetben indokolt lehet a hepatitis B terápia folytatása. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél a kezelés abbahagyása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelés utáni exacerbációja májdekompensációhoz vezethet.

A májbetegségeinek fellángolásai különösen súlyosak, és néha végzetesek a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél.

Együttes fertőzés hepatitis C-vel vagy D-vel: Nincsenek adatok a tenofovir hatásosságáról hepatitis C- vagy D-vírussal fertőzött betegeknél.

Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak a megfelelő antiretrovirális kombinációs adagolási rend részeként alkalmazható egyidejűleg HIV/HBV-fertőzött betegeknél. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az GPT-érték emelkedése a tenofovir-kezelés alatt a HBV clearance-ének része lehet, lásd fent *Hepatitis exacerbációk*.

Egyes hepatitis C vírusellenes szerekkel történő alkalmazás

A tenofovir-dizoproxil és a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazásáról kiderült, hogy növeli a tenofovir plazmakoncentrációit, különösen akkor, ha együtt alkalmazzák egy tenofovir-dizoproxilt és farmakokinetikai fokozót (ritonavir vagy kobicisztát) tartalmazó HIV-kezeléssel. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és farmakokinetikai fokozó alkalmazása mellett nem állapították meg. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir tenofovir-dizoproxillal együttes alkalmazásával járó potenciális kockázatokat és előnyöket, melyet fokozott HIV-proteáz-gátlóval (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejűleg adnak, különösen a megnövekedett vesekárosodási kockázatú betegeknél. A tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos mellékhatásokat figyelemmel kell kísérni az olyan betegeknél, akik tenofovir-dizoproxillal és egy fokozott HIV-proteáz-gátlóval egyidejűleg ledipasvir/szofoszbuvirt, szofoszbuvirt/velpataszvirt vagy szofoszbuvirt/velpataszvirt/voxilaprevirt kapnak.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus

retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásszerű tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Segédanyagok

A Viread 123 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Viread más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Viread nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

1. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	<p>A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p> <p>A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozinszint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.</p>
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: 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>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: 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>	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztradiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxil alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött anyák ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Vireadot kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil-kezelés után a betegek körülbelül egynegyede várhatóan mellékhatásokat tapasztal, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálataiban a tenofovir-dizoproxil leggyakrabban előforduló mellékhatása a hányinger volt (5,4%).

A hepatitis akut exacerbációját jelentették a kezelés alatt álló betegeknél, és a hepatitis B-kezelést megszakított betegeknél is (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 2. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt felnőtt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxil (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító kontrollos vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt felnőtt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudin és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások felmérése elsősorban két kettős vak összehasonlító kontrollos vizsgálatban szerzett tapasztalatokon alapul, amelyben 641 krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt napi 245 mg tenofovir-dizoproxil- (n=426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kapott (n=215) 48 héten át. A 384 hetes kezelés során megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljával. A kezdeti körülbelül -4,9 ml/perc (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) vagy -3,9 ml/perc/1,73 m²-es csökkenés után (az étrend módosítása a vesebetegségben [MDRD] egyenlet szerint) az első 4 kezelési hetet követően, a vesefunkció kiindulás utáni éves csökkenés mértéke tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél -1,41 ml/perc volt (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) és -0,74 ml/perc/1,73 m² évente (MDRD egyenlet alkalmazásával).

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját egy kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban (GS-US-174-0108) mérték fel, amelyben felnőtt betegek tenofovir-dizoproxil- (n=45) vagy emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezelésben (n=45) vagy entekavir (n=22) kezelésben részesültek 48 héten át.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő csoportban a betegek 7%-a abbahagyta a kezelést egy nemkívánatos esemény miatt; a betegek 9%-ánál a szérumban igazolt $\geq 0,5$ mg/dl-es kreatininszint emelkedését, vagy a szérumban igazolt < 2 mg/dl-es foszfátkoncentrációját tapasztalták a 48. hétig; nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir kar között. 168 hét elteltével a tenofovir-dizoproxil-csoport 16%-a (7/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoport 4%-a (2/45) és az entekavir-csoport 14%-a (3/22) tapasztalt tolerálhatósági kudarcot. A tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45) és az entekavir csoport 9%-a (2/22) $\geq 0,5$ mg/dl igazolt szérumban kreatininszint emelkedést mutatott vagy a szérumban igazolt foszfátkoncentrációja < 2 mg/dl volt.

A 168. hétre ebben a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegcsoportban a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir-csoportban. A hepatocelluláris carcinoma aránya a tenofovir-dizoproxil-csoportban 18% (8/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban 7% (3/45) és az entekavir-csoportban 9% (2/22) volt.

A magas kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegeknél nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin rezisztens krónikus hepatitis B betegek: Nem találtak új tenofovir-dizoproxilra kialakult mellékhatásokat egy randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), amelyben 280 lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxil- (n=141) vagy emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=139) kezelését 240 hétig.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	flatulentia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1, 2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia

¹ Ez a mellékhatás a proximális renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

³ Ennek a mellékhatásnak a gyakoriságát TDF-fel kezelt, HBV-fertőzött betegek bevonásával végzett, különböző klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok alapján becsülték meg. Lásd 4.4 és 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a Viread vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbációk a kezelés alatt

A nukleozidokkal még nem kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült betegek 2,6%-ánál az GPT-emelkedés a normál tartomány felső határértékének (ULN) >10-szerese és a kiindulási érték >2-szerese volt. Az GPT-emelkedés kezdetének medián ideje 8 hét volt, a folyamatos kezelés során rendeződött, és az esetek többségében ehhez járult az GPT-emelkedés előtt vagy azzal egybeesően a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenése. A kezelés ideje alatt ajánlott a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

Hepatitis exacerbációk a kezelés abbahagyása után

HBV-fertőzött betegeknél a hepatitis exacerbációk klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a HBV-kezelés felfüggesztése után (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati beteg (2 és < 18 éves kor közötti) bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegnél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálataiban során észleltekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-174-0115-ös vizsgálat) alapul, amelyben 106 krónikus hepatitis B-ben szenvedő serdülő (12-től <18 éves korig) kapott 245 mg (n=52) tenofovir-dizoproxil-kezelést vagy placebót (n =54) 72 héten keresztül, és egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2– <12 éves korú), kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél észlelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban megfigyeltekkel (lásd 4.8 pont *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

HBV-fertőzésben szenvedő, 2– <18 éves korú gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenését figyelték meg. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülőknél megfigyelt BMD Z-pontszámok alacsonyabbak voltak, mint a placebót kapó alanyoknál (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

Egyidejű HBV-fertőzésben szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a hepatitis klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.**

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ezidáig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-fumarát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* fumarátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszázó sejtenzimek az aktív metabolitá, tenofovir-difoszfátá, egy obligát láncterminátorrá alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejteiben 10 óra, míg a nyugvó sejtekben 50 óra. A tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztrátjával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora.

In vitro vizsgálatokban 300 µmol/l koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{III B} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC₅₀) a lymphoid sejtvonal sejtjeiben 1-6 µmol/l, míg a perifériális vér mononukleáris sejtjeiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 µmol/l. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC₅₀ értéke 4,9 µmol/l).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1 törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofovrral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofovrral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1 vírustörzsekre gyakorolt anti-HIV aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejtszám kezdeti értéke átlagban 427 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 log₁₀ kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG₂₄) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 log₁₀ kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél -0,61 log₁₀ kópia/ml-rel változott (p < 0,0001). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejtszámban mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a CD4 sejtszám változás átlagban +13 sejt/mm³, míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/mm³ volt (p = 0,0008). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG₄₈ érték: -0,57 log₁₀ kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejtszám kezdetben átlag 279 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és

CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: $+169 \text{ CD4 sejt/mm}^3$, a sztavudinnal kezelt csoport: $+167 \text{ CD4 sejt/mm}^3$). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: $-3,07 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: $-3,03 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: $+263 \text{ CD4 sejt/mm}^3$, a sztavudinnal kezelt csoport: $+283 \text{ CD4 sejt/mm}^3$). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki másmilyen mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

In vitro HBV vírusellenes aktivitás: A tenofovir HBV elleni *in vitro* antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalban mérték fel. Az EC_{50} -értékek a tenofovirra 0,14–1,5 $\mu\text{mol/l}$ tartományban voltak, ugyanakkor a CC_{50} (50%-os citotoxicitási koncentráció) értéke >100 $\mu\text{mol/l}$ volt.

Rezisztencia: A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos HBV-mutációkat nem azonosítottak (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). A sejtalapú tesztekben a lamivudinnal és a telbivudinnal szembeni rezisztenciával összefüggő rtV173L, rtL180M és rtM204I/V mutációkat expresszáló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovirra a vad típusú vírus érzékenységének 0,7–3,4-szeresének mértékéig. Az entekavirral szembeni rezisztenciával összefüggő rtL180M, rtT184G, rtS202G / I, rtM204V és rtM250V mutációkat expresszáló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovirra a vad típusú vírus 0,6–6,9-szeresének mértékéig. Az rtA181V és rtN236T adefovir-rezisztencia mutációkat expresszáló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovirra a vad típusú vírus 2,9-10-szeresének mértékéig. Az rtA181T mutációt tartalmazó vírusok továbbra is érzékenyek maradtak a tenofovirra a vad típusú vírus EC_{50} -értékéhez képest 1,5-szer nagyobb értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyének kimutatása kompenzált és dekompenzált betegségben a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek virológiai, biokémiai és szerológiai válaszain alapul. A kezelt betegek közé tartoztak azok, akiket korábban nem kezeltek, lamivudinnal kezeltek, adefovir-dipivoxillal kezeltek és olyan betegek, akik a kiindulásnál lamivudinnal és/vagy adefovir-dipivoxillal szembeni rezisztens mutációval rendelkeztek. Az előnyt a kompenzált betegek szövettani válaszai alapján is kimutatták.

Tapasztalat kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a 48. héten (GS-US-174-0102-es és GS-US-174-0103-as vizsgálatok)

48 héten át tartó, két randomizált, III. fázisú kettős vak vizsgálatból származó eredményeket, amelyeket a tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxilhoz hasonlítottak kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegekben, az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be. A GS-US-174-0103-as számú vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív betegen végezték, míg a GS-US-174-0102-es vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) betegen végezték, akik negatívak voltak HBeAg-re és pozitívak a HBeAb-re.

Mindkét vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil szignifikánsan jobb volt az adefovir-dipivoxilhez képest a teljes válaszra vonatkozó elsődleges hatásossági végpontnál (meghatározása: HBV DNS-szint <400 kópia/ml és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést szintén szignifikánsan nagyobb arányban társították a HBV-DNS <400 kópia/ml értékkel rendelkező betegeknél, az adefovir-dipivoxil 10 mg-os kezeléshez képest. A 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményeket hozott a hisztológiai válasz tekintetében (Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül) (lásd 3. táblázat).

A GS-US-174-0103-as vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányának normalizálódott az GPT-értéke és ért el HBsAg-eltűnést a 48. hétre az adefovir-dipivoxil csoporthoz képest (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg N=250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan Szövetteni válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV DNS medián csökkenése a kiinduláshoz képest^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizált GPT ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-érték vs. adefovir-dipivoxil <0,05.

^aA teljes választ úgy definiálták, hogy a HBV DNS-szintje <400 kópia/ml, és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám legalább 2 ponttal javult a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^bA Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^cA kiindulási HBV DNS-hez viszonyított medián változás csupán a HBV-DNS kiindulási értéke és a vizsgálat kimutatási határa (LOD) közötti különbséget tükrözi.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

n.a. = nincs adat.

A tenofovir-dizoproxil szignifikánsan nagyobb arányban társult a nem észlelhető HBV-DNS-sel rendelkező betegekhez (<169 kópia/ml [<29 NE/ml], a Roche Cobas Taqman HBV vizsgálat mennyiségi meghatározási határértéke) az adefovir-dipivoxilhoz viszonyítva (GS-US-174-0102-es vizsgálat, 91%, 56% és GS-US-174-0103-as vizsgálat, 69%, 9%).

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt a nukleoziddal már kezelt (n=51) és a nukleoziddal még nem kezelt (n=375) betegeknek, valamint a kiindulásnál normális GPT (n=21) és abnormalis GPT (n=405) értékkel rendelkező betegeknek, a GS-US-174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokra együttesen. Az 51 nukleoziddal már kezelt beteg közül negyvenkilencet korábban lamivudinval kezelték. A nukleoziddal már kezelt betegek 73%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 69%-a teljes választ adott a kezelésre; a nukleoziddal kezelt betegek 90%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 88%-a elérte a <400 kópia/ml HBV DNS-szuppressziót. A kiindulásnál normális GPT-értékkel rendelkező összes beteg és a kiindulásnál abnormalis GPT-értékkel rendelkező betegek 88%-a ért el <400 kópia/ml-es HBV DNS-szuppressziót.

48 héten túli tapasztalat a GS-US-174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokban

A GS-US-174-0102-es és GS-US-174-0103-as vizsgálatokban 48 héten át tartó kettős vak kezelés után (vagy 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil), a betegek a kezelés megszakítása nélkül átálltak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A GS-US-174-0102-es és GS-US-174-0103-as vizsgálatokban a betegek rendre 77%-a és 61%-a folytatta a vizsgálatot 384 hétig. A 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten a víruszsuppresszió, a biokémiai és szerológiai válaszok fennmaradtak a tenofovir-dizoproxil-kezelés folytatásával (lásd az alábbi 4. és 5. táblázatot).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív betegeknek a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten, nyílt elrendezésű kezelésben

Paraméter*	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250						Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=125					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^p
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizált GPT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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

^aA hosszú távú értékelési algoritmus (LTE elemzés) alapján a nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a 384. hetet megelőzően a protokoll által meghatározott egyik végpont alapján bármikor megszakították a vizsgálatot, valamint azok, akik végig folytatták a 384. hétig.

^b48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^c48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

^e48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^f48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^g48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^h48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

ⁱ48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^j48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^kEbben a csoportban az egyik beteg HBsAg-negatívvá vált a 240. heti vizitre, és az adatbázis zárásáig a vizsgálatban maradt. Mindemellett az alany HBsAg-eltűnését végül megerősítették a következő látogatás során.

^l48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^m48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

ⁿA bemutatott ábrák egy Kaplan-Meier-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, kizárva azokat az adatokat, amelyeket az emtricitabinnek a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxilal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-TDF).

^o48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^p48 hét kettős vak adefovir-dizoproxil, majd 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

n.a. = nincs adat.

^c48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet legfeljebb 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^d48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

Tapasztalatok egyidejű HIV-fertőzésben szenvedő és korábban lamivudinnal kezelt betegek esetén

A 245 mg tenofovir-dizoproxil egy randomizált, 48 hetes, kettős vak, kontrolllos vizsgálatában HIV-1-gyel és krónikus hepatitis B-vel fertőzött, előzetes lamivudin-kezelésben részesült (ACTG 5127 vizsgálat) felnőtteknél az átlagos szérumszintek adatai a kiindulásnál a tenofovir karba randomizált betegekénél 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n=27). A 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelés adatai a kiindulási értékhez viszonyított átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml HBV-DNS-változással társult azoknál a betegekénél, akiknek 48 hetes adatai voltak (n=18). Ezen túlmenően a betegek 61%-ánál a 48. héten normális volt az GPT-érték.

Tapasztalatok tartós vírusreplikációval rendelkező betegekénél (GS-US-174-0106-os vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy a 245 mg tenofovir-dizoproxil + 200 mg-os emtricitabin hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0106-os vizsgálat) értékelték olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegekénél, akiknek tartós virémiaja volt (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), míg 10 mg adefovir-dipivoxilt kaptak több mint 24 hétig. A kiindulásnál a tenofovir-dizoproxilra randomizált betegek 57%-a volt korábban lamivudinnal kezelve, szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-ával. Összességében a 24. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelés eredményeképpen a betegek 66%-ánál (35/53) volt a HBV DNS < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml), szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p=0,672). Ezen túlmenően a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek 55%-ánál (29/53) nem volt kimutatható HBV-DNS (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV-vizsgálat mennyiségi meghatározási határa), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p=0,504). A 24. héten túl a kezelési csoportok összehasonlítása nehezen értelmezhető, mivel a vizsgálatoknak lehetőségük volt arra, hogy intenzifikálják a kezelést a nyílt elrendezésű emtricitabin + tenofovir-dizoproxil irányába. Folyamatban vannak a hosszú távú vizsgálatok az emtricitabinnal + tenofovir-dizoproxilal végzett kettős kezelés előnyének/kockázatának értékelésére a HBV monoinfektált betegekénél.

Tapasztalatok dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél a 48. héten (GS 174-0108-as vizsgálat)

A GS-US-174-0108-as vizsgálat egy randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n=45), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil (n = 45) és az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban a betegek átlagos CPT pontszáma 7,2; az átlagos HBV DNS-értéke 5,8 log₁₀ kópia/ml és az átlagos szérumszint GPT-értéke 61 E/l volt a kiindulásnál. A betegek negyvenkét százaléka (19/45) legalább 6 hónapos korábbi lamivudin-kezelést kapott, a betegek 20%-a (9/45) részesült előzetesen adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9-nél (20%) fordult elő lamivudin-és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztens mutáció a kiinduláskor. Az elsődleges biztonságossági társvégpontok voltak a nemkívánatos esemény miatt történő kezelésabbaahagyás, a szérumszint kreatininszint ≥ 0,5 mg/dl mértékű emelkedése vagy az igazolt < 2 mg/dl szérumszintfoszfátérték.

A CPT ≤ 9 értékkel rendelkező betegek 74%-a (29/39) a tenofovir-dizoproxil és 94%-a (33/35) az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban elérte a HBV DNS < 400 kópia/ml értéket 48 hetes kezelés után.

Összességében a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-kezelésnek a tenofovir-dizoproxil-kezeléssel szembeni összehasonlításáról (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek a dekompenzált betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0108-as vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (N=45)	Az emtricitabin 200 mg/245 mg tenofovir-dizoproxil (n=45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n=22
Tolerálhatóság miatti sikertelenség (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés következtében kialakuló mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A szérum kreatininszint igazolt emelkedése $\geq 0,5$ mg/dl a kiindulási értékhez képest vagy < 2 mg/dl szérumfoszfát esetén. n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) <400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT-érték	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 pontos CPT-csökkenés a kiinduláshoz képest n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
A CPT-pontszám átlagértéke a kiindulási értékhez képest	-0,8	-0,9	-1,3
A MELD-pontszám átlagértéke a kiinduláshoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^ap-érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir-tartalmú karokat szemben az entekavir-karral =0,622,

^bp érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir-tartalmú karokat ellen az entekavir-karral = 1000.

48 héten túli tapasztalatok a GS 174-0108-as vizsgálatban

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették (noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121-es vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV DNS ≥ 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknél (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra száznegyvenegy, az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: A kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT-érték. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT-érték. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül öt vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

Négyszázhuszonhat HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

Kétszázötvenöt HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil-monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108-as vizsgálatban 45 beteg (köztük 9 lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kapott legfeljebb 168 hétig tenofovir-dizoproxilt. A párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumokból származó genotípus adatok 6/8 olyan betegnél álltak rendelkezésre, akiknél a HBV DNS >400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak. A genotípus vizsgálatot 5 alanyra végezték el a tenofovir-dizoproxil karon a 48. hét után. A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat egyetlen alanynál sem észleltek.

A GS-US-174-0121-es vizsgálatban a kiinduláskor lamivudin rezisztencia-szubsztitúcióval rendelkező 141 beteg kapott legfeljebb 240 hétig tenofovir-dizoproxilt. Összesen 4 betegnek volt virémiás epizódja (HBV DNS >400 kópia/ml) a TDF-kezelésük utolsó időpontjában. Közülük 4-ből 2-nél álltak rendelkezésre párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumok szekvenciaadatai. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0115) 52 beteg (köztük 6 a kiinduláskor lamivudin rezisztencia mutációval rendelkezett) kezdetben vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kapott 72 héten keresztül, majd 51/52 beteg váltott nyílt elrendezésű vizsgálatban tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport). A 48. héten (n=6), a 72. héten (n=5), a 96. héten (n=4), a 144. héten (n=2), és a 192. héten (n=3) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ötven beteg (köztük 2, a kiinduláskor lamivudin rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kezdetben 72 hétig vak placebokezelésben részesült, 52/54 beteg tenofovir-dizoproxilal folytatta (PLB-TDF csoport). A 96. héten (n = 17), a

144. héten (n = 7) és a 192. héten (n=8) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknek a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96., 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebocsoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebocsoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknek a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxillal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknek a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxillal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test

csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelhető képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxilal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxil kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum GPT-szint) 245 mg tenofovir-dizoproxil (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak, legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrést megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxil nem tartalmazó, *per os* anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrést megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült (n = 20) és részesült (n = 32) betegeknél, beleértve a lamivudin-rezisztens betegeket (n = 6) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudin-rezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül harmincegyet korábban már kezelték lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának > 1,5-szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport immunaktív betegeinek 75%-ánál (21/28) normalis volt az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 34%-os (11/32) értékével.

72 hetes vak randomizált kezelés után a betegek a 192. hétig válhattak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknél, akik tenofovir-dizoproxil kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban a betegek 86,5%-a (45/52) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre való áttérés után (PLB-TDF csoport): a PLB-TDF csoportban a betegek 74,1%-a (40/54) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A TDF-TDF csoportban a 192. héten a normalizálódott GPT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg-pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe szerokonverziót a 192. hétig.

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

8. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 72. és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	1,9% (1 alany)	0%	3,8% (2 alany)	3,7% (2 alany)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	0%	0%	0%	1,9% (1 alany)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.a. = nincs adat

^aa BMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint.

^bElsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig.

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxilal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS-értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml) és GPT-értékük a normál felső határérték (ULN) >1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS értéke. A tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebocsoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek 25%-a (14 az 56-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) a 48. héten HBeAg-szerokonverziót értek el. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegekénél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebocsoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszarányal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után azoknál a betegekénél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilt követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxilt kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ánál (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak

kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBeAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80-100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 48. és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48 hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viread vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovorrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng×óra/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumban koncentrációja egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírszövetekben gazdag ételekkel való bevétel növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető ételekkel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/ttkg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumban a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcseréjének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a

vizelettel távozik. Az össz tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/óra/ttkg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearance-et körülbelül 160 ml/óra/ttkg-ra (körülbelül 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dózistól. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg és 23, HIV-1-fertőzött, 2 - <12 éves gyermekgyógyászati beteg bevonásával végezték (lásd alább a 10. táblázatot). A 245 mg tenofovir-dizoproxilt vagy legfeljebb 245 mg adagig 6,5 mg/testsúlykg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó gyermekek és serdülők tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

10. táblázat: A tenofovir átlagos (\pm SD) farmakokinetikai paraméterei gyermekgyógyászati betegeknél, korcsoportonkénti bontásban

Adag és gyógyszerforma	245 mg filmtabletta 12 - <18 év (n = 8)	6,5 mg/ttkg granulátum 2 - <12 év (n = 23)
C_{max} (mikrogramm/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (mikrogramm \times óra/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Krónikus hepatitis B: A 245 mg tenofovir-dizoproxil orális napi adagját kapó HBV-fertőzött serdülők (12– <18 éves) stabil egyensúlyi állapotban lévő tenofovir-expozíciója hasonló volt a felnőttek 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adagjainak expozíciójához.

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tabletta vagy granulátum) napi dózisát kapó gyermekeknek a legfeljebb 245 mg-os dózissal hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2– <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxil-dózist kapták, legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dózissal.

Kétéves kor alatti gyerekek esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-, nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $CrCl > 80$ ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: $CrCl = 50-79$ ml/perc; közepesfokú vesekárosodás: $CrCl = 30-49$ ml/perc; súlyosfokú vesekárosodás: $CrCl = 10-29$ ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű ($CrCl > 80$ ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) ng \times óra/ml-rel szemben az

enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×óra/ml, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×óra/ml, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×óra/ml volt.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált felnőtt betegekben, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegekben. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV-, nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegekben egyszerezű 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejtjeiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutininnal stimulált perifériás vér mononukleáris sejtjeiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszintű foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmoknál) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegekben észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális

toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 572)

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Hidegen duzzadó keményítő

Filmbevonat

Glicerín-triacetát (E 1518)

Hipromellóz (E 464)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó tartályban.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 163 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

163 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

104 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, kerek, 10,7 mm átmérőjű filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „200” szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés:

A Viread 163 mg filmtabletta más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 6 - <12 éves, 22 - <28 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Viread alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Viread 163 mg filmtabletta krónikus hepatitis B kezelésére javallott 6 és <12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknek testtömege legalább 22 kg és kevesebb mint 28 kg, és:

- kompenzált májbetegség és immunaktív betegség bizonyítéka, azaz aktív vírusreplikáció és tartósan emelkedett szérum GPT-szint, vagy közepes-súlyos gyulladás és/vagy fibrosis szövettani bizonyítéka. A gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B

A javasolt adag HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 6 - <12 éves, 22 - <28 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél, akik le tudják nyelni a filmtablettát, naponta egyszer egy 163 mg-os tablettát *per os*, étkezés közben bevéve.

A HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitisz B, 6 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél való kezelésével kapcsolatban lásd a Viread 123 mg filmtabletta alkalmazási előírását 17 - <22 kg testtömegű, illetve a Viread 204 mg filmtabletta alkalmazási előírását 28 - <35 kg testtömegű gyermekek esetében.

A Viread 33 mg/g granulátum formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 2 - <12 éves, <17 kg testtömegű, vagy a filmtablettát lenyelni nem tudó gyermekgyógyászati betegeknél. Lásd a Viread 33 mg/g granulátum alkalmazási előírását.

A gyermekgyógyászati betegek kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek, beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B-vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérum GPT-értékek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása a következőképpen mérlegelhető:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 6-12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3–6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérum GPT- és HBV DNS-szintje a kezelés befejezése után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolóra vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérum GPT- és HBV DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. 2 évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Viread adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Vireadot étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a Viread adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Viread bevétele után több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Viread bevitelét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis beállítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha egyidejű HIV és hepatitis B (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknél leállítják a Viread 163 mg filmtabletta alkalmazását, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött vagy krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Viread 163 mg filmtablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A HBV-fertőzött betegeknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt HIV-antitest-vizsgálatot kell ajánlani (lásd alább az *Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel*).

Hepatitis B

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxilről nem bizonyították be, hogy megakadályozza a HBV másoknak való átadásának kockázatát szexuális érintkezés vagy vérrel való szennyezés esetén. Megfelelő óvintézkedéseket kell továbbra is alkalmazni.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Viread más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Viread egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal
- Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknél a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibítort tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták.

Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknél illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renalis tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a vesefunkció felmérése (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint), valamint a veseműködés monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, nefrológushoz kell fordulni, a tenofovir-dizoproxillal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxikus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxil ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxil klinikailag nem értékelték ki olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxikus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjét. Ezen vese-transzporter fehérjék felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjét) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani annál a gyermekgyógyászati betegnél, akiknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A Viread a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

A tenofovirt és a tenofovir-dizoproxil nem metabolizálják a májenzimek. Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú májkárosodásban szenvedő felnőtt, nem HIV-fertőzött betegekkal. Ezeknél a betegeknél nem észleltek jelentős változást a farmakokinetikában (lásd 5.2 pont).

Hepatitis exacerbációk

Fellángolások a kezelés során: A krónikus hepatitis B spontán exacerbációi viszonylag gyakoriak, és ezeket a szérumban GPT-érték átmeneti növekedése jellemzi. A vírusellenes kezelés megkezdése után egyes betegeknél a szérumban GPT-érték emelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérumban GPT-emelkedés általában nem jár a szérumban bilirubin koncentrációjának emelkedésével vagy a máj dekompenzációjával. A cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbációja után nagyobb a májdekompensáció kockázata, ezért ezt a terápia alatt szigorúan ellenőrizni kell.

Fellángolások a kezelés befejezése után: A hepatitis akut exacerbációját is jelentették azoknál a betegeknél, akik a hepatitis B terápiát abbahagyják. A kezelés utáni exacerbációk általában a HBV DNS emelkedésével járnak, és a többségük önkorlátozónak tűnik. Ugyanakkor beszámoltak súlyos exacerbációkról, köztük halálesetekről. A hepatitis B terápia leállítása után legalább 6 hónapig a klinikai és laboratóriumi megfigyeléssel ismétellen ellenőrizni kell a májfunkciót. Adott esetben indokolt lehet a hepatitis B terápia folytatása. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél a kezelés abbahagyása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelés utáni exacerbációja májdekompensációhoz vezethet.

A máj betegségeinek fellángolásai különösen súlyosak, és néha végzetesek a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél.

Együttes fertőzés hepatitis C-vel vagy D-vel: Nincsenek adatok a tenofovir hatásosságáról hepatitis C- vagy D-vírussal fertőzött betegeknél.

Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak a megfelelő antiretrovirális kombinációs adagolási rend részeként alkalmazható egyidejűleg HIV/HBV-fertőzött betegeknél. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az GPT-érték emelkedése a tenofovir-kezelés alatt a HBV clearance-ének része lehet, lásd fent *Hepatitis exacerbációk*.

Egyes hepatitis C vírusellenes szerekkel történő alkalmazás

A tenofovir-dizoproxil és a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazásáról kiderült, hogy növeli a tenofovir plazmakoncentrációit, különösen akkor, ha együtt alkalmazzák egy tenofovir-dizoproxilt és farmakokinetikai fokozót (ritonavir vagy kobicisztát) tartalmazó HIV-kezeléssel. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és farmakokinetikai fokozó alkalmazása mellett nem állapították meg. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir tenofovir-dizoproxillal együttes alkalmazásával járó potenciális kockázatokat és előnyöket, melyet fokozott HIV-proteáz-gátlóval (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejűleg adnak, különösen a megnövekedett vesekárosodási kockázatú betegeknél. A tenofovir-dizoproxillel kapcsolatos mellékhatásokat figyelemmel kell kísérni az olyan betegeknél, akik tenofovir-dizoproxillal és egy fokozott HIV-proteáz-gátlóval egyidejűleg ledipasvir/szofoszbuvirt, szofoszbuvirt/velpataszvirt vagy szofoszbuvirt/velpataszvirt/voxilaprevirt kapnak.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai

állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásszerű tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Segédanyagok

A Viread 163 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Viread más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-afafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Viread nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumszintjének emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

1. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	<p>A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p> <p>A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.</p>
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: 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>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: 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>	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztadiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxil alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött anyák ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Vireadot kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil-kezelés után a betegek körülbelül egynegyede várhatóan mellékhatásokat tapasztal, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálatában a tenofovir-dizoproxil leggyakrabban előforduló mellékhatása a hányinger volt (5,4%).

A hepatitis akut exacerbációját jelentették a kezelés alatt álló betegeknél, és a hepatitis B-kezelést megszakított betegeknél is (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 2. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt felnőtt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxil (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító kontrollos vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt felnőtt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudin és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások felmérése elsősorban két kettős vak összehasonlító kontrollos vizsgálatban szerzett tapasztalatokon alapul, amelyben 641 krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt napi 245 mg tenofovir-dizoproxil- (n=426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kapott (n=215) 48 héten át. A 384 hetes kezelés során megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljával. A kezdeti körülbelül -4,9 ml/perc (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) vagy -3,9 ml/perc/1,73 m²-es csökkenés után (az étrend módosítása a vesebetegségben [MDRD] egyenlet szerint) az első 4 kezelési hetet követően, a vesefunkció kiindulás utáni éves csökkenés mértéke tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél -1,41 ml/perc volt (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) és -0,74 ml/perc/1,73 m² évente (MDRD egyenlet alkalmazásával).

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját egy kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban (GS-US-174-0108) mérték fel, amelyben felnőtt betegek tenofovir-dizoproxil- (n=45) vagy emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezelésben (n=45) vagy entekavir (n=22) kezelésben részesültek 48 héten át.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő csoportban a betegek 7%-a abbahagyta a kezelést egy nemkívánatos esemény miatt; a betegek 9%-ánál a szérumban igazolt $\geq 0,5$ mg/dl-es kreatininszint emelkedését, vagy a szérumban igazolt < 2 mg/dl-es foszfátkoncentrációját tapasztalták a 48. hétig; nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir kar között. 168 hét elteltével a tenofovir-dizoproxil-csoport 16%-a (7/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoport 4%-a (2/45) és az entekavir-csoport 14%-a (3/22) tapasztalt tolerálhatósági kudarcot. A tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45) és az entekavir csoport 9%-a (2/22) $\geq 0,5$ mg/dl igazolt szérumban kreatininszint emelkedést mutatott vagy a szérumban igazolt foszfátkoncentrációja < 2 mg/dl volt.

A 168. hétre ebben a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegcsoportban a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir-csoportban. A hepatocelluláris carcinoma aránya a tenofovir-dizoproxil-csoportban 18% (8/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban 7% (3/45) és az entekavir-csoportban 9% (2/22) volt.

A magas kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegeknél nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin rezisztens krónikus hepatitis B betegek: Nem találtak új tenofovir-dizoproxilra kialakult mellékhatásokat egy randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), amelyben 280 lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxil- (n=141) vagy emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=139) kezelését 240 hétig.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	flatulentia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1, 2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia

¹ Ez a mellékhatás a proximális renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

³ Ennek a mellékhatásnak a gyakoriságát TDF-fel kezelt, HBV-fertőzött betegek bevonásával végzett, különböző klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok alapján becsülték meg. Lásd 4.4 és 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a Viread vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismert tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbációk a kezelés alatt

A nukleozidokkal még nem kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült betegek 2,6%-ánál az GPT-emelkedés a normál tartomány felső határértékének (ULN) >10-szerese és a kiindulási érték >2-szerese volt. Az GPT-emelkedés kezdetének medián ideje 8 hét volt, a folyamatos kezelés során rendeződött, és az esetek többségében ehhez járult az GPT-emelkedés előtt vagy azzal egybeesően a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenése. A kezelés ideje alatt ajánlott a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

Hepatitis exacerbációk a kezelés abbahagyása után

HBV-fertőzött betegeknél a hepatitis exacerbációk klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a HBV-kezelés felfüggesztése után (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1:

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati beteg (2 és < 18 éves kor közötti) bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegnél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálataiban észleltekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115-ös vizsgálat) alapul, amelyben 106 krónikus hepatitis B-ben szenvedő serdülő (12-től <18 éves korig) kapott 245 mg (n=52) tenofovir-dizoproxil-kezelést vagy placebót (n=54) 72 héten keresztül, és egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2–<12 éves korú), kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél észlelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelttel (lásd 4.8 pont *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

HBV-fertőzésben szenvedő, 2–<18 éves korú gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenését figyelték meg. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülőknél megfigyelt BMD Z-pontszámok alacsonyabbak voltak, mint a placebót kapó alanyoknál (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

Egyidejű HBV-fertőzésben szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a hepatitis klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ezidáig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-fumarát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* fumarátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszázó sejtenzimek az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá, egy obligát láncterminátorra alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejteiben 10 óra, míg a nyugvó sejtekben 50 óra. A tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztrátjával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora.

In vitro vizsgálatokban 300 µmol/l koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{III B} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC₅₀) a lymphoid sejtvonal sejtjeiben 1-6 µmol/l, míg a perifériális vér mononukleáris sejtjeiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 µmol/l. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC₅₀ értéke 4,9 µmol/l).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1 törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofovrral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofovrral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1 vírustörzsekre gyakorolt anti-HIV aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejtszám kezdeti értéke átlagban 427 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 log₁₀ kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG₂₄) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 log₁₀ kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél -0,61 log₁₀ kópia/ml-rel változott (p < 0,0001). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejtszám mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a CD4 sejtszám változás átlagban +13 sejt/mm³, míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/mm³ volt (p = 0,0008). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG₄₈ érték: -0,57 log₁₀ kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejtszám kezdetben átlag 279 sejt/mm³, míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és

CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: $-3,09 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport: $+169$ CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: $+167$ CD4 sejt/mm³). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport: $-3,07 \log_{10}$ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: $-3,03 \log_{10}$ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport: $+263$ CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: $+283$ CD4 sejt/mm³). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki másmilyen mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

In vitro HBV vírusellenes aktivitás: A tenofovir HBV elleni *in vitro* antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalban mérték fel. Az EC₅₀-értékek a tenofovorra 0,14–1,5 µmol/l tartományban voltak, ugyanakkor a CC₅₀ (50%-os citotoxicitási koncentráció) értéke >100 µmol/l volt

Rezisztencia A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos HBV-mutációkat nem azonosítottak (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). A sejtalapú tesztekben a lamivudinnal és a telbivudinnal szembeni rezisztenciával összefüggő rtV173L, rtL180M és rtM204I/V mutációkat expresszááló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovorra a vad típusú vírus érzékenységének 0,7-3,4-szeresének mértékéig. Az entekavirral szembeni rezisztenciával összefüggő rtL180M, rtT184G, rtS202G / I, rtM204V és rtM250V mutációkat expresszááló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovorra a vad típusú vírus 0,6–6,9-szeresének mértékéig. Az rtA181V és rtN236T adefovir-rezisztencia mutációkat expresszááló HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovorra a vad típusú vírus 2,9-10-szeresének mértékéig. Az rtA181T mutációt tartalmazó vírusok továbbra is érzékenyek maradtak a tenofovorra a vad típusú vírus EC₅₀-értékéhez képest 1,5-szer nagyobb értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyének kimutatása kompenzált és dekompenzált betegségben a HBsAg-pozitív és HBsAg-negatív krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek virológiai, biokémiai és szerológiai válaszain alapul. A kezelt betegek közé tartoztak azok, akiket korábban nem kezelték, lamivudinnal kezelték, adefovir-dipivoxillal kezelték és olyan betegek, akiknek a kiindulásnál lamivudinnal és/vagy adefovir-dipivoxillal szembeni rezisztens mutációval rendelkeztek. Az előnyt a kompenzált betegek szövettani válaszi alapján is kimutatták.

Tapasztalat kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a 48. héten (GS 174-0102-es és GS-US-174-0103-as vizsgálatok)

48. héten át tartó, két randomizált, III. fázisú kettős vak vizsgálatból származó eredményeket, amelyeket a tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxilhoz hasonlítottak kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegekben, az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be. A GS-US-174-0103-as számú vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív betegen végezték, míg a GS 174-0102-es vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) betegen végezték, akik negatívak voltak HBeAg-re és pozitívak a HBeAb-re.

Mindkét vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil szignifikánsan jobb volt az adefovir-dipivoxilhez képest a teljes válaszra vonatkozó elsődleges hatásossági végpontnál (meghatározása: HBV DNS-szint <400 kópia/ml és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést szintén szignifikánsan nagyobb arányban társították a HBV-DNS <400 kópia/ml értékkel rendelkező betegeknél, az adefovir-dipivoxil 10 mg-os kezeléshez képest. A 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményeket hozott a hisztológiai válasz tekintetében (Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül) (lásd 3. táblázat).

A GS-US-174-0103-as vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányának normalizálódott az GPT-értéke és ért el HBsAg-eltűnést a 48. hétre az adefovir-dipivoxil csoporthoz képest (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan Szövetteni válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV DNS medián csökkenése a kiinduláshoz képest^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizált GPT ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-érték vs. adefovir-dipivoxil <0,05.

^aA teljes választ úgy definiálták, hogy a HBV DNS-szintje <400 kópia/ml, és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám legalább 2 ponttal javult a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^bA Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^cA kiindulási HBV DNS-hez viszonyított medián változás csupán a HBV-DNS kiindulási értéke és a vizsgálat kimutatási határa (LOD) közötti különbséget tükrözi.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

n.a = nincs adat.

A tenofovir-dizoproxil szignifikánsan nagyobb arányban társult a nem észlelhető HBV-DNS-sel rendelkező betegekhez (<169 kópia/ml [<29 NE/ml], a Roche Cobas Taqman HBV vizsgálat mennyiségi meghatározási határértéke) az adefovir-dipivoxilhoz viszonyítva (GS-US-174-0102-es vizsgálat, 91%, 56% és GS 174-0103-as vizsgálat, 69%, 9%).

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt a nukleoziddal már kezelt (n=51) és a nukleoziddal még nem kezelt (n=375) betegeknek, valamint a kiindulásnál normális GPT (n=21) és abnormális GPT (n=405) értékkel rendelkező betegeknek, a GS-US-174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokra együttesen. Az 51 nukleoziddal már kezelt beteg közül negyvenkilencet korábban lamivudinval kezelték. A nukleoziddal már kezelt betegek 70%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 69%-a teljes választ adott a kezelésre; a nukleoziddal kezelt betegek 90%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 88%-a elérte a <400 kópia/ml HBV DNS-szuppressziót. A kiindulásnál normális GPT-értékkel rendelkező összes beteg és a kiindulásnál abnormális GPT-értékkel rendelkező betegek 88%-a ért el <400 kópia/ml-es HBV DNS-szuppressziót.

48 héten túli tapasztalat a GS 174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokban

A GS 174-0102-es és GS 174-0103-es vizsgálatokban 48 héten át tartó kettős vak kezelés után (vagy 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil), a betegek a kezelés megszakítása nélkül átálltak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A GS 174-0102-es és GS 174-0103-as vizsgálatokban a betegek rendre 77%-a és 61%-a folytatta a vizsgálatot 384 hétig. A 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten a víruszsuppresszió, a biokémiai és szerológiai válaszok fennmaradtak a tenofovir-dizoproxil-kezelés folytatásával (lásd az alábbi 4. és 5. táblázatot).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív betegeknek a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten, nyílt elrendezésű kezelésben

Paraméter*	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250						Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=125					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^p
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizált GPT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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

^aA hosszú távú értékelési algoritmus (LTE elemzés) alapján a nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a 384. hetet megelőzően a protokoll által meghatározott egyik végpont alapján bármikor megszakították a vizsgálatot, valamint azok, akik végig folytatták a 384. hétig.

^b48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^c48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

^e48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^f48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^g48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^h48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

ⁱ48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^j48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^kEbben a csoportban az egyik beteg HBsAg-negatívvá vált a 240. heti vizitre, és az adatbázis zárásáig a vizsgálatban maradt. Mindemellett az alany HBsAg-eltűnését végül megerősítették a következő látogatás során.

^l48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^m48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

ⁿA bemutatott ábrák egy Kaplan–Meyer-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, kizárva azokat az adatokat, amelyeket az emtricitabinnek a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxillal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-TDF).

^o48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^p48 hét kettős vak adefovir-dizoproxil, majd 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

n.a. = nincs adat.

5. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-pozitív betegeknek a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten, nyílt elrendezésű kezelésben

Paraméter*	174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176						Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=90					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
GPT (%) Normalizált GPT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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

^aA hosszú távú értékelési algoritmus (LTE elemzés) alapján a nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a 384. hetet megelőzően a protokoll által meghatározott egyik végpont alapján bármikor megszakították a vizsgálatot, valamint azok, akik végig folytatták a 384. hétig.

^b48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^c48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

^e48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^f48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^gA bemutatott ábrák egy Kaplan–Meyer-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, köztük azok az adatok, amelyeket az emtricitabinnel a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxilal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-ITT).

^h48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

ⁱ48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^j48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^k48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^lA bemutatott ábrák egy Kaplan–Meyer-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, kizárva azokat az adatokat, amelyeket az emtricitabinnel a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxilal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-TDF).

^m48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

ⁿ48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^o48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^p48 hét kettős vak adefovir-dizoproxil, majd 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

Párosított kiindulási és 240. heti májbiopsziás adat állt rendelkezésre 331/489 beteg esetében, akik a GS 174-0102-es és GS 174-0103-as vizsgálatokban a 240. héten még a vizsgálatokban maradtak (lásd 6. táblázat). A kiindulási állapotban cirrhosis nélküli betegek 95%-ának (225/237) és a kiindulásnál cirrhosisban szenvedő betegek 99%-ának (93/94) fibrózisában nem történt változás vagy javulás (Ishak fibrosis pontszám). A kiindulási állapotban 94 cirrhotikus betegből (Ishak fibrosis pontszám: 5-6) 26%-nál (24) nem változott meg az Ishak fibrosis pontszám, és 72%-nál (68) 240. héten regrediált cirrhosis, az Ishak fibrosis pontszám legalább 2 pontos csökkenésével.

6. táblázat: Szöveti válasz(%) kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknek a 240. héten a kiinduláshoz képest

	174-0102-as vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=90 ^d
Szöveti válasz ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^aA szöveti elemzéshez használt betegcsoport csak a májbiopsziás adatokkal rendelkező betegekre terjedt ki (Hiányzó = Kizárt) a 240. héten. Az emtricitabinnel hozzáadása utáni válasz nem szerepel (összesen 17 alany a két vizsgálatban).

^bA Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis pontszám romlása nélkül.

^c48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet legfeljebb 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^d48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

Tapasztalatok egyidejű HIV-fertőzésben szenvedő és korábban lamivudinnal kezelt betegek esetén

A 245 mg tenofovir-dizoproxil egy randomizált, 48 hetes, kettős vak, kontrolllos vizsgálatában HIV-1-gyel és krónikus hepatitis B-vel fertőzött, előzetes lamivudin-kezelésben részesült (ACTG 5127 vizsgálat) felnőtteknél az átlagos szérumszintek adatai a kiindulásnál a tenofovir karba randomizált betegekénél 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n=27). A 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelés adatai a kiindulási értékhez viszonyított átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml HBV-DNS-változással társult azoknál a betegekénél, akiknek 48 hetes adatai voltak (n=18). Ezen túlmenően a betegek 61%-ánál a 48. héten normális volt az GPT-érték.

Tapasztalatok tartós vírusreplikációval rendelkező betegekénél (GS-US-174-0106-os vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy a 245 mg tenofovir-dizoproxil + 200 mg-os emtricitabin hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0106-os vizsgálat) értékelték olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegekénél, akiknek tartós virémiaja volt (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), míg 10 mg adefovir-dipivoxilt kaptak több mint 24 hétig. A kiindulásnál a tenofovir-dizoproxilra randomizált betegek 57%-a volt korábban lamivudinnal kezelve, szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-ával. Összességében a 24. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelés eredményeképpen a betegek 66%-ánál (35/53) volt a HBV DNS < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml), szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p=0,672). Ezen túlmenően a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek 55%-ánál (29/53) nem volt kimutatható HBV-DNS (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV-vizsgálat mennyiségi meghatározási határa), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p=0,504). A 24. héten túl a kezelési csoportok összehasonlítása nehezen értelmezhető, mivel a vizsgálatoknak lehetőségük volt arra, hogy intenzifikálják a kezelést a nyílt elrendezésű emtricitabin + tenofovir-dizoproxil irányába. Folyamatban vannak a hosszú távú vizsgálatok az emtricitabinnal + tenofovir-dizoproxilal végzett kettős kezelés előnyének/kockázatának értékelésére a HBV monoinfektált betegekénél.

Tapasztalatok dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél a 48. héten (GS 174-0108-as vizsgálat)

A GS-US-174-0108-as vizsgálat egy randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n=45), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil (n = 45) és az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban a betegek átlagos CPT pontszáma 7,2; az átlagos HBV DNS-értéke 5,8 log₁₀ kópia/ml és az átlagos szérumszint GPT-értéke 61 E/l volt a kiindulásnál. A betegek negyvenkét százaléka (19/45) legalább 6 hónapos korábbi lamivudin kezelést kapott, a betegek 20%-a (9/45) részesült előzetes adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9-nél (20%) fordult elő lamivudin-és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztens mutáció a kiinduláskor. Az elsődleges biztonságossági társvégpontok voltak a nemkívánatos esemény miatt történő kezelésabbaahagyás, a szérumszint kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl mértékű emelkedése vagy az igazolt < 2 mg/dl szérumszintfoszfátérték.

A CPT ≤ 9 értékkel rendelkező betegek 74%-a (29/39) a tenofovir-dizoproxil és 94%-a (33/35) az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban elérte a HBV DNS < 400 kópia/ml értéket 48 hetes kezelés után.

Összességében a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil kezelésnek a tenofovir-dizoproxil kezeléssel szembeni összehasonlításáról (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek a dekompenzált betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0108-as vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n=45)	Az emtricitabin 200 mg/245 mg tenofovir-dizoproxil (n=45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n=22
Tolerálhatóság miatti sikertelenség (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés következtében kialakuló mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A szérum kreatininszint igazolt emelkedése $\geq 0,5$ mg/dl a kiindulási értékhez képest vagy < 2 mg/dl szérumfoszfát esetén. n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) <400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 pontos CPT-csökkenés a kiinduláshoz képest n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
A CPT-pontszám átlagértéke a kiindulási értékhez képest	-0,8	-0,9	-1,3
A MELD-pontszám átlagértéke a kiinduláshoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^ap-érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir-tartalmú karokat szemben az entekavir-karral =0,622,

^bp érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir-tartalmú karokat ellen az entekavir-karral = 1000.

48 héten túli tapasztalatok a GS 174-0108-as vizsgálatban

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették (noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121-es vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV DNS ≥ 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknél (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra száznegyvenegy, az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: A kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT-érték. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT-érték. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül öt vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

Négyszázhuszonhat HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

Kétszázötvenöt HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108-as vizsgálatban 45 beteg (köztük 9 lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kapott legfeljebb 168 hétig tenofovir-dizoproxilt. A párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumokból származó genotípus adatok 6/8 olyan betegnél álltak rendelkezésre, akiknél a HBV DNS >400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak. A genotípus vizsgálatot 5 alanyra végezték el a tenofovir-dizoproxil karon a 48. hét után. A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat egyetlen alanynál sem észleltek.

A GS-US-174-0121-es vizsgálatban a kiinduláskor lamivudin rezisztencia-szubsztitúcióval rendelkező 141 beteg kapott legfeljebb 240 hétig tenofovir-dizoproxilt. Összesen 4 betegnek volt virémiás epizódja (HBV DNS >400 kópia/ml) a TDF-kezelésük utolsó időpontjában. Közülük 4-ből 2-nél álltak rendelkezésre párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumok szekvenciaadatai. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0115) 52 beteg (köztük 6 a kiinduláskor lamivudin rezisztencia mutációval rendelkezett) kezdetben vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kapott 72 héten keresztül, majd 51/52 beteg váltott nyílt elrendezésű vizsgálatban tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport). A 48. héten (n=6), a 72. héten (n=5), a 96. héten (n=4), a 144. héten (n=2) és a 192. héten (n=3) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ötven beteg (köztük 2, a kiinduláskor lamivudin rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kezdetben 72 hétig vak placebokezelésben részesült, 52/54 beteg tenofovir-dizoproxilal folytatta (PLB-TDF csoport). A 96. héten (n = 17), a

144. héten (n = 7) és a 192. héten (n=8) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknél a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96., 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebo-csoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebo-csoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxillal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxillal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test

csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelhető képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxillal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxillal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum GPT-szint) 245 mg tenofovir-dizoproxilt ($n = 52$) vagy placebót ($n = 54$) kaptak, legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrést megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó, *per os* anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrést megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült ($n = 20$) és részesült ($n = 32$) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket ($n = 6$) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül harmincegyet korábban már kezelték lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának $> 1,5$ -szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport immunaktív betegeinek 75%-ánál (21/28) normális volt az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 34%-os (11/32) értékével.

72 hetes vak randomizált kezelés után a betegek a 192. hétig válhattak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (TDF-TDF csoport). A TDF-TDF csoportban a betegek 86,5%-a (45/52) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre való áttérés után (PLB-TDF csoport): a PLB-TDF csoportban a betegek 74,1%-a (40/54) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A TDF-TDF csoportban a 192. héten a normalizálódott GPT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg-pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe szerokonverziót a 192. hétig.

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

8. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 72. és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	1,9% (1 alany)	0%	3,8% (2 alany)	3,7% (2 alany)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	0%	0%	0%	1,9% (1 alany)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.a. = nincs adat

^aa BMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint

^bElsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxilal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS-értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml) és GPT-értékük a normál felső határérték (ULN) >1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS-értéke. A tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebocsoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek 25%-a (14 az 56-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebocsoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS-értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszarányal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után

azoknál a betegeknél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxil követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxil kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ánál (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBsAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80-100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 48. és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48. hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viread vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovirrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovirrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng×óra/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumszintje egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírszövetekben gazdag ételekkel való bevétel növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető ételekkel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/ttkg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumszintjéhez a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcseréjének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris szranszporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a

vizelettel távozik. Az össz tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/óra/ttkg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearance-et körülbelül 160 ml/óra/ttkg-ra (közelbelül 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dózisától. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg és 23, HIV-1-fertőzött, 2 - <12 éves gyermekgyógyászati beteg bevonásával végezték (lásd alább a 10. táblázatot). A 245 mg tenofovir-dizoproxilt vagy legfeljebb 245 mg adagig 6,5 mg/testsúlykg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó gyermekek és serdülők tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

10. táblázat: A tenofovir átlagos (\pm SD) farmakokinetikai paraméterei gyermekgyógyászati betegeknél, korcsoportonkénti bontásban

Adag és gyógyszerforma	245 mg filmtabletta 12 - <18 év (n = 8)	6,5 mg/ttkg granulátum 2 - <12 év (n = 23)
C_{max} (mikrogramm/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (mikrogramm \times óra/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Krónikus hepatitis B: A 245 mg tenofovir-dizoproxil orális napi adagját kapó HBV-fertőzött serdülők (12– <18 éves) stabil egyensúlyi állapotban lévő tenofovir-expozíciója hasonló volt a felnőttek 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adagjainak expozíciójához.

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tablettá vagy granulátum) napi dózisát kapó gyermekeknek a legfeljebb 245 mg-os dózissal hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2– <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxil-dózist kapták, legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dózissal.

Kétéves kor alatti gyerekek esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-, nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $CrCl > 80$ ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: $CrCl = 50-79$ ml/perc; közepesfokú vesekárosodás: $CrCl = 30-49$ ml/perc; súlyosfokú vesekárosodás: $CrCl = 10-29$ ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű ($CrCl > 80$ ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) ng \times óra/ml-rel szemben az

enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×óra/ml, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×óra/ml, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×óra/ml volt.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált felnőtt betegeken, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV-, nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az AUC_{0-∞} értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejtjeiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutininnal stimulált perifériás vér mononukleáris sejtjeiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszintű foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmoknál) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5-szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknél észlelt expozíció ≥ 40-szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális

toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 572)

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Hidegen duzzadó keményítő

Filmbevonat

Glicerín-triacetát (E 1518)

Hipromellóz (E 464)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó tartályban.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/006

EU/1/01/200/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 204 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

204 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

130 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta. (tabletta)

Fehér, kapszula alakú, 15,4 mm × 7,3 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „250” szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

A Viread 204 mg filmtabletta más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 6 - <12 éves, 28 - <35 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Viread alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Viread 204 mg filmtabletta krónikus hepatitis B kezelésére javallott 6 és <12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknek testtömege legalább 28 kg és kevesebb mint 35 kg, és:

- kompenzált májbetegség és immunaktív betegség bizonyítéka, azaz aktív vírusreplikáció és tartósan emelkedett szérum GPT-szint, vagy közepes-súlyos gyulladás és/vagy fibrosis szövettani bizonyítéka. A gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B

A javasolt adag HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 6 - <12 éves, 28 - <35 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél, akik le tudják nyelni a filmtablettát, naponta egyszer egy 204 mg-os tablettát *per os*, étkezés közben bevéve.

A HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B, 6 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél való kezeléssel kapcsolatban lásd a Viread 123 mg filmtabletta alkalmazási előírását 17 - <22 kg testtömegű, illetve a Viread 163 mg filmtabletta alkalmazási előírását 22 - <28 kg testtömegű gyermekek esetében.

A Viread 33 mg/g granulátum formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére, 2 - <12 éves, <17 kg testtömegű, vagy a filmtablettát lenyelni nem tudó gyermekgyógyászati betegeknél. Lásd a Viread 33 mg/g granulátum alkalmazási előírását.

A gyermekgyógyászati betegek kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek, beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B-vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérum GPT-értéknek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása a következőképpen mérlegelhető:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 6-12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3–6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérum GPT- és HBV DNS-szintje a kezelés befejezése után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolóra vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérum GPT és HBV DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. 2 évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Viread adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Vireadot étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a Viread adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Viread bevétel után több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Viread bevételét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis beállítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha egyidejű HIV és hepatitis B (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknek leállítják a Viread 204 mg filmtabletta alkalmazását, akkor ezeknél a betegeknek gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött vagy krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Viread 204 mg filmtablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A HBV-fertőzött betegeknek a tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt HIV-antitest-vizsgálatot kell ajánlani (lásd alább az *Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel*).

Hepatitis B

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxilről nem bizonyították be, hogy megakadályozza a HBV másoknak való átadásának kockázatát szexuális érintkezés vagy vérrel való szennyezés esetén. Megfelelő óvintézkedéseket kell továbbra is alkalmazni.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Viread más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Viread egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal
- Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknek a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxil lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknek (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy

HBV-fertőzött betegeknel (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibítort tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknel tapasztalták.

Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknel illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renális tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknel (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnel javasolt a vesefunkció felmérése (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint), valamint a veseműködés monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknel a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxilal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, nefrológushoz kell fordulni, a tenofovir-dizoproxilal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxikus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknel akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxil ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxil klinikailag nem értékelték ki olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxikus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjét. Ezen vese-transzporter fehérjék felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjét) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani annál a gyermekgyógyászati betegnél, akinek a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A Viread a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

A tenofovirt és a tenofovir-dizoproxil nem metabolizálják a májenzimek. Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek különböző fokú májkárosodásban szenvedő felnőtt, nem HIV-fertőzött betegekkal. Ezeknél a betegeknél nem észleltek jelentős változást a farmakokinetikában (lásd 5.2 pont).

Hepatitis exacerbációk

Fellángolások a kezelés során: A krónikus hepatitis B spontán exacerbációi viszonylag gyakoriak, és ezeket a szérumban GPT-érték átmeneti növekedése jellemzi. A vírusellenes kezelés megkezdése után egyes betegeknél a szérumban GPT-érték emelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérumban GPT-emelkedés általában nem jár a szérumban bilirubin koncentrációjának emelkedésével vagy a máj dekompenzációjával. A cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbációja után nagyobb a májdekompensáció kockázata, ezért ezt a terápia alatt szigorúan ellenőrizni kell.

Fellángolások a kezelés befejezése után: A hepatitis akut exacerbációját is jelentették azoknál a betegeknél, akik a hepatitis B terápiát abbahagyják. A kezelés utáni exacerbációk általában a HBV DNS emelkedésével járnak, és a többségük önkorlátozónak tűnik. Ugyanakkor beszámoltak súlyos exacerbációkról, köztük halálesetekről. A hepatitis B terápia leállítása után legalább 6 hónapig a klinikai és laboratóriumi megfigyeléssel ismétellen ellenőrizni kell a májfunkciókat. Adott esetben indokolt lehet a hepatitis B terápia folytatása. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél a kezelés abbahagyása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelés utáni exacerbációja májdekompensációhoz vezethet.

A máj betegségeinek fellángolásai különösen súlyosak, és néha végzetesek a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél.

Együttes fertőzés hepatitis C-vel vagy D-vel: Nincsenek adatok a tenofovir hatásosságáról hepatitis C- vagy D-vírussal fertőzött betegeknél.

Együttes fertőzés HIV-1-gyel és hepatitis B-vel: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak a megfelelő antiretrovirális kombinációs adagolási rend részeként alkalmazható egyidejűleg HIV/HBV-fertőzött betegeknél. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az GPT-érték emelkedése a tenofovir-kezelés alatt a HBV clearance-ének része lehet, lásd fent *Hepatitis exacerbációk*.

Egyes hepatitis C vírusellenes szerekkel történő alkalmazás

A tenofovir-dizoproxil és a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazásáról kiderült, hogy növeli a tenofovir plazmakoncentrációit, különösen akkor, ha együtt alkalmazzák egy tenofovir-dizoproxilt és farmakokinetikai fokozót (ritonavir vagy kobicisztát) tartalmazó HIV-kezeléssel. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és farmakokinetikai fokozó alkalmazása mellett nem állapították meg. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir tenofovir-dizoproxillal együttes alkalmazásával járó potenciális kockázatokat és előnyöket, melyet fokozott HIV-proteáz-gátlóval (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejűleg adnak, különösen a megnövekedett vesekárosodási kockázatú betegeknél. A tenofovir-dizoproxillel kapcsolatos mellékhatásokat figyelemmel kell kísérni az olyan betegeknél, akik tenofovir-dizoproxillal és egy fokozott HIV-proteáz-gátlóval egyidejűleg ledipasvir/szofoszbuvirt, szofoszbuvirt/velpataszvirt vagy szofoszbuvirt/velpataszvirt/voxilaprevirt kapnak.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus

retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásszerű tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Segédanyagok

A Viread 204 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcshatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölcshatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Viread más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-afafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Viread nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

1. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózis módosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózis módosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózis módosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisu didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: 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>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/ voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: 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>	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztadiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reproduktív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxil alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött anyák ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Vireadot kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxilal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

A Viread-kezelés megszakítása egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél a hepatitis súlyos, akut exacerbációjával járhat (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil-kezelés után a betegek körülbelül egynegyede várhatóan mellékhatásokat tapasztal, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálatában a tenofovir-dizoproxil leggyakrabban előforduló mellékhatása a hányinger volt (5,4%).

A hepatitis akut exacerbációját jelentették a kezelés alatt álló betegeknél, és a hepatitis B-kezelést megszakított betegeknél is (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 2. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt felnőtt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxil (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt felnőtt beteg vett részt, akik 144 hétig

lamivudinnal és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások felmérése elsősorban két kettős vak összehasonlító kontrollos vizsgálatban szerzett tapasztalatokon alapul, amelyben 641 krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt napi 245 mg tenofovir-dizoproxil- (n=426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kapott (n=215) 48 héten át. A 384 hetes kezelés során megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljával. A kezdeti körülbelül -4,9 ml/perc (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) vagy -3,9 ml/perc/1,73 m²-es csökkenés után (az étrend módosítása a vesebetegségben [MDRD] egyenlet szerint) az első 4 kezelési hetet követően, a vesefunkció kiindulás utáni éves csökkenés mértéke tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél -1,41 ml/perc volt (Cockcroft–Gault egyenlet alkalmazásával) és -0,74 ml/perc/1,73 m² évente (MDRD egyenlet alkalmazásával).

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját egy kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban (GS-US-174-0108) mérték fel, amelyben felnőtt betegek tenofovir-dizoproxil- (n=45) vagy emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezelésben (n=45) vagy entekavir (n=22) kezelésben részesültek 48 héten át.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő csoportban a betegek 7%-a abbahagyta a kezelést egy nemkívánatos esemény miatt; a betegek 9%-ánál a szérumban igazolt $\geq 0,5$ mg/dl-es kreatininszint emelkedését, vagy a szérumban igazolt < 2 mg/dl-es foszfátkoncentrációját tapasztalták a 48. hétig; nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir kar között. 168 hét elteltével a tenofovir-dizoproxil-csoport 16%-a (7/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoport 4%-a (2/45) és az entekavir-csoport 14%-a (3/22) tapasztalt tolerálhatósági kudarcot. A tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoport 13%-a (6/45) és az entekavir csoport 9%-a (2/22) $\geq 0,5$ mg/dl igazolt szérumban kreatininszint emelkedést mutatott vagy a szérumban igazolt foszfátkoncentrációja < 2 mg/dl volt.

A 168. hétre ebben a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegcsoportban a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir csoportban. A hepatocelluláris carcinoma aránya a tenofovir-dizoproxil-csoportban 18% (8/45), az emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-csoportban 7% (3/45) és az entekavir-csoportban 9% (2/22) volt.

A magas kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegeknél nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin rezisztens krónikus hepatitis B betegek: Nem találtak új tenofovir-dizoproxilra kialakult mellékhatásokat egy randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), amelyben 280 lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxil- (n=141) vagy emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=139) kezelését 240 hétig.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	flatulentia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1, 2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia

¹ Ez a mellékhatás a proximális renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxilal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

³ Ennek a mellékhatásnak a gyakoriságát TDF-fel kezelt, HBV-fertőzött betegek bevonásával végzett, különböző klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok alapján becsülték meg. Lásd 4.4 és 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a Viread vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása

után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismertén tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásozó reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbációk a kezelés alatt

A nukleozidokkal még nem kezelt betegeknél végzett vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült betegek 2,6%-ánál az GPT-emelkedés a normál tartomány felső határértékének (ULN) >10-szerese és a kiindulási érték >2-szerese volt. Az GPT-emelkedés kezdetének medián ideje 8 hét volt, a folyamatos kezelés során rendeződött, és az esetek többségében ehhez járult az GPT-emelkedés előtt vagy azzal egybeesően a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenése. A kezelés ideje alatt ajánlott a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

Hepatitis exacerbációk a kezelés abbahagyása után

HBV-fertőzött betegeknél a hepatitis exacerbációk klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a HBV-kezelés felfüggesztése után (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1:

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati beteg (2 és < 18 éves kor közötti) bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegnél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálati során észleltekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi értékeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag

jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115-ös vizsgálat) alapul, amelyben 106 krónikus hepatitis B-ben szenvedő serdülő (12-től <18 éves korig) kapott 245 mg (n=52) tenofovir-dizoproxil-kezelést vagy placebót (n=54) 72 héten keresztül, és egy másik randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2- <12 éves korú), kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél észlelt mellékhatások összhangban voltak a tenofovir-dizoproxil felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelttel (lásd 4.8 pont *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

HBV-fertőzésben szenvedő, 2- <18 éves korú gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenését figyelték meg. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülőknél megfigyelt BMD Z-pontszámok alacsonyabbak voltak, mint a placebót kapó alanyoknál (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

Egyidejű HBV-fertőzésben szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a hepatitis klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ezidáig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-fumarát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* fumarátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszázó sejtenzimek az aktív metabolitá, tenofovir-difoszfáttá, egy obligát láncterminátorrá alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejteiben 10 óra, míg a nyugvó sejtekben 50 óra. A tenofovir-

difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztájával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban 300 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{III_B} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC_{50}) a lymphoid sejtvonal sejteiben 1-6 $\mu\text{mol/l}$, míg a perifériális vér mononukleáris sejteiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 $\mu\text{mol/l}$. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC_{50} értéke 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1 törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofoviral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofoviral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1 vírustörzsekre gyakorolt anti-HIV aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejtszám kezdeti értéke átlagban 427 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 \log_{10} kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG_{24}) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 \log_{10} kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél -0,61 \log_{10} kópia/ml-rel változott ($p < 0,0001$). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejtszámban mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a CD4 sejtszám változás átlagban +13 sejt/ mm^3 , míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/ mm^3 volt ($p = 0,0008$). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG_{48} érték: -0,57 \log_{10} kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejtszám kezdetben átlag 279 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS

plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezeltek csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezeltek csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezeltek csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezeltek csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: +169 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezeltek csoport: +167 CD4 sejt/mm³). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezeltek csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: -3,07 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezeltek csoport: -3,03 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: +263 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezeltek csoport: +283 CD4 sejt/mm³). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki más módon mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

In vitro HBV vírusellenes aktivitás: A tenofovir HBV elleni *in vitro* antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalban mérték fel. Az EC₅₀-értékek a tenofovira 0,14–1,5 µmol/l tartományban voltak, ugyanakkor a CC₅₀ (50%-os citotoxicitási koncentráció) értéke >100 µmol/l volt.

Rezisztencia: A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos HBV-mutációkat nem azonosítottak (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). A sejtalapú tesztekben a lamivudinnal és a telbivudinnal szembeni rezisztenciával összefüggő rtV173L, rtL180M és rtM204I/V mutációkat expresszálo HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovira a vad típusú vírus érzékenységének 0,7-3,4-szeresének mértékéig. Az entekavirral szembeni rezisztenciával összefüggő rtL180M, rtT184G, rtS202G / I, rtM204V és rtM250V mutációkat expresszálo HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovira a vad típusú vírus 0,6–6,9-szeresének mértékéig. Az rtA181V és rtN236T adefovir-rezisztencia mutációkat expresszálo HBV törzsek érzékenyek voltak a tenofovira a vad típusú vírus 2,9-10-szeresének mértékéig. Az rtA181T mutációt tartalmazó vírusok továbbra is érzékenyek maradtak a tenofovira a vad típusú vírus EC₅₀-értékéhez képest 1,5-szer nagyobb értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyének kimutatása kompenzált és dekompenzált betegségben a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek virológiai, biokémiai és szerológiai válaszain alapul. A kezeltek betegek közé tartoztak azok, akiket korábban nem kezeltek, lamivudinnal kezeltek, adefovir-dipivoxillal kezeltek és olyan betegek, akiknek a kiindulásnál lamivudinnal és/vagy adefovir-dipivoxillal szembeni rezisztens mutációval rendelkeztek. Az előnyt a kompenzált betegek szövettani válaszai alapján is kimutatták.

Tapasztalat kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a 48. héten (GS 174-0102-es és GS-US-174-0103-as vizsgálatok)

48 héten át tartó, két randomizált, III. fázisú kettős vak vizsgálatból származó eredményeket, amelyeket a tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxilhoz hasonlítottak kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegekben, az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be. A GS-US-174-0103-as számú vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív betegen végezték, míg a GS 174-0102-es vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) betegen végezték, akik negatívak voltak HBeAg-re és pozitívak a HBeAb-re.

Mindkét vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil szignifikánsan jobb volt az adefovir-dipivoxilhez képest a teljes válaszra vonatkozó elsődleges hatásossági végpontnál (meghatározása: HBV DNS-szint <400 kópia/ml és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést szintén szignifikánsan nagyobb arányban társították a HBV-DNS <400 kópia/ml értékkel rendelkező betegeknél, az adefovir-dipivoxil 10 mg-os kezeléshez képest. A 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményeket hozott a hisztológiai válasz tekintetében (Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül) (lásd 3. táblázat).

A GS-US-174-0103-as vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányának volt normalizálódott az GPT-értéke és ért el HBsAg eltűnést a 48. hétre az adefovir-dipivoxil csoporthoz képest (lásd a 3. táblázatot).

3. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n=90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan Szövetteni válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV DNS medián csökkenése a kiinduláshoz képest^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizált GPT ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-érték vs. adefovir-dipivoxil <0,05.

^aA teljes választ úgy definiálták, hogy a HBV DNS-szintje <400 kópia/ml, és a Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám legalább 2 ponttal javult a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^bA Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis romlása nélkül.

^cA kiindulási HBV DNS-hez viszonyított medián változás csupán a HBV-DNS kiindulási értéke és a vizsgálat kimutatási határa (LOD) közötti különbséget tükrözi.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

n.a = nincs adat.

A tenofovir-dizoproxil szignifikánsan nagyobb arányban társult a nem észlelhető HBV-DNS-sel rendelkező betegekhöz (<169 kópia/ml [<29 NE/ml]), a Roche Cobas Taqman HBV vizsgálat

menyiségi meghatározási határértéke) az adefovir-dipivoxilhoz viszonyítva (GS-US-174-0102-es vizsgálat, 91%, 56% és GS 174-0103-as vizsgálat, 69%, 9%).

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt a nukleoziddal már kezelt (n=51) és a nukleoziddal még nem kezelt (n=375) betegekénél, valamint a kiindulásnál normális GPT (n=21) és abnormális GPT (n=405) értékkel rendelkező betegekénél, a GS-US-174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokra együttesen. Az 51 nukleoziddal már kezelt beteg közül negyvenkilencet korábban lamivudinnal kezeltek. A nukleoziddal már kezelt betegek 70%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 69%-a teljes választ adott a kezelésre; a nukleoziddal kezelt betegek 90%-a és a nukleoziddal még nem kezelt betegek 88%-a elérte a <400 kópia/ml HBV DNS-szuppressziót. A kiindulásnál normális GPT-értékkel rendelkező összes beteg és a kiindulásnál abnormális GPT-értékkel rendelkező betegek 88%-a ért el <400 kópia/ml-es HBV DNS-szuppressziót.

48 héten túli tapasztalat a GS 174-0102-es és a GS-US-174-0103-as vizsgálatokban

A GS 174-0102-es és GS 174-0103-es vizsgálatokban 48 héten át tartó kettős vak kezelés után (vagy 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil), a betegek a kezelés megszakítása nélkül átálltak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A GS 174-0102-es és GS 174-0103-as vizsgálatokban a betegek rendre 77%-a és 61%-a folytatta a vizsgálatot 384 hétig. A 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten a víruszsuppresszió, a biokémiai és szerológiai válaszok fennmaradtak a tenofovir-dizoproxil kezelés folytatásával (lásd az alábbi 4. és 5. táblázatot).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-negatív betegekénél a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten, nyílt elrendezésű kezelésben

Paraméter*	174-0102-es vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250						Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=125					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^p
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizált GPT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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

^aA hosszú távú értékelési algoritmus (LTE elemzés) alapján a nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a 384. hetet megelőzően a protokoll által meghatározott egyik végpont alapján bármikor megszakították a vizsgálatot, valamint azok, akik végig folytatták a 384. hétig.

^b48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^c48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

^e48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^f48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^g48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^h48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

ⁱ48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^j48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

^kEbben a csoportban az egyik beteg HBsAg-negatívvá vált a 240. heti vizitre, és az adatbázis zárásáig a vizsgálatban maradt. Mindemellét az alany HBsAg-eltűnését végül megerősítették a következő látogatás során.

^l48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^m48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

ⁿA bemutatott ábrák egy Kaplan-Meier-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, kizárva azokat az adatokat, amelyeket az emtricitabinnek a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxillal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-TDF).

^o48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^p48 hét kettős vak adefovir-dizoproxil, majd 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxillal.

n.a. = nincs adat.

5. táblázat: Hatásossági paraméterek a kompenzált HBeAg-pozitív betegeknél a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten, nyílt elrendezésű kezelésben

Paraméter*	174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176						Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=90					
Hét	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNS (%) <400 kópia/ml (<69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
GPT (%) Normalizált GPT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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

^aA hosszú távú értékelési algoritmus (LTE elemzés) alapján a nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a 384. hetet megelőzően a protokoll által meghatározott egyik végpont alapján bármikor megszakították a vizsgálatot, valamint azok, akik végig folytatták a 384. hétig.

^b48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat.

^c48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 48 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^dAz GPT normalizálásának elemzésére használt betegcsoport csak a kiindulásnál az ULN feletti GPT-értékkel rendelkező betegeket tartalmazta.

^e48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^f48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 96 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^gA bemutatott ábrák egy Kaplan–Meyer-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, köztük azok az adatok, amelyeket az emtricitabinnek a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxilal végezt vizsgálat hoz való hozzáadása után nyertek (KM-ITT).

^h48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

ⁱ48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 144 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^j48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^k48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^lA bemutatott ábrák egy Kaplan–Meyer-elemzésen alapuló kumulatív százalékos értékek, kizárva azokat az adatokat, amelyeket az emtricitabinnek a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxilal végzett vizsgálatához való hozzáadása után nyertek (KM-TDF).

^m48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

ⁿ48 hét kettős vak adefovir dipivoxil, majd 240 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

^o48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^p48 hét kettős vak adefovir-dizoproxil, majd 336 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

Párosított kiindulási és 240. heti májbiopsziás adat állt rendelkezésre 331/489 beteg esetében, akik a GS 174-0102-es és GS 174-0103-as vizsgálatokban a 240. héten még a vizsgálatokban maradtak (lásd 6. táblázat). A kiindulási állapotban cirrhosis nélküli betegek 95%-ának (225/237) és a kiindulásnál cirrhosisban szenvedő betegek 99%-ának (93/94) fibrózisában nem történt változás vagy javulás (Ishak fibrosis pontszám). A kiindulási állapotban 94 cirrhosisos betegből (Ishak fibrosis pontszám: 5-6) 26%-nál (24) nem változott meg az Ishak fibrosis pontszám, és 72%-nál (68) 240. héten regrediált cirrhosis az Ishak fibrosis pontszám legalább 2 pontos csökkenésével.

6. táblázat: Szöveti válasz(%) kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 240. héten a kiinduláshoz képest

	174-0102-as vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103-as vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=250 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n=176 ^c	Adefovir-dipivoxil 10 mg-ról átállás tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n=90 ^d
Szöveti válasz ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^aA szövettani elemzéshez használt betegcsoport csak a májbiopsziás adatokkal rendelkező betegekre terjedt ki (Hiányzó = Kizárt) a 240. héten. Az emtricitabin hozzáadása utáni válasz nem szerepel (összesen 17 alany a két vizsgálatban).

^bA Knodell-féle nekroinflammatorikus pontszám javulása legalább 2 pont, a Knodell-fibrózis pontszám romlása nélkül.

^c48 hét kettős vak tenofovir-dizoproxil, amelyet legfeljebb 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat követ.

^d48 hét kettős vak adefovir-dipivoxil, majd 192 hét nyílt elrendezésű vizsgálat tenofovir-dizoproxilal.

Tapasztalatok egyidejű HIV-fertőzésben szenvedő és korábban lamivudinnal kezelt betegek esetén

A 245 mg tenofovir-dizoproxil egy randomizált, 48 hetes, kettős vak, kontrollós vizsgálatában HIV-1-gyel és krónikus hepatitis B-vel fertőzött, előzetes lamivudin-kezelésben részesült (ACTG 5127 vizsgálat) felnőtteknél az átlagos szérumban HBV-DNS-szintek a kiindulásnál a tenofovir karba randomizált betegekénél 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n=27). A 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítottan átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml HBV-DNS-változással társult azoknál a betegekénél, akiknek 48 hetes adatai voltak (n=18). Ezen túlmenően a betegek 61%-ánál a 48. héten normális volt az GPT-érték.

Tapasztalatok tartós vírusreplikációval rendelkező betegekénél (GS-US-174-0106-os vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy a 245 mg tenofovir-dizoproxil + 200 mg-os emtricitabin hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0106-os vizsgálat) értékelték olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegekénél, akiknek tartós virémiája volt (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), míg 10 mg adefovir-dipivoxilt kaptak több mint 24 hétig. A kiindulásnál a tenofovir-dizoproxilra randomizált betegek 57%-a volt korábban lamivudinnal kezelve, szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-ával. Összességében a 24. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelés eredményeképpen a betegek 66%-ánál (35/53) volt a HBV DNS < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml), szemben az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p=0,672). Ezen túlmenően a tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek 55%-ánál (29/53) nem volt kimutatható HBV-DNS (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV-vizsgálat mennyiségi meghatározási határa), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p=0,504). A 24. héten túl a kezelési csoportok összehasonlítása nehezen értelmezhető, mivel a vizsgálóknak lehetőségük volt arra, hogy intenzifikálják a kezelést a nyílt elrendezésű emtricitabin + tenofovir-dizoproxil irányába. Folyamatban vannak a hosszú távú vizsgálatok az emtricitabinnal + tenofovir-dizoproxilal végzett kettős kezelés előnyének/kockázatának értékelésére a HBV monoinfektált betegekénél.

Tapasztalatok dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél a 48. héten (GS 174-0108-as vizsgálat)

A GS-US-174-0108-as vizsgálat egy randomizált, kettős vak, aktív kontrollós vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n=45), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil (n = 45) és az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban a betegek átlagos CPT pontszáma 7,2; az átlagos HBV DNS-értéke 5,8 log₁₀ kópia/ml és az átlagos szérumban GPT-értéke 61 E/l volt a kiindulásnál. A betegek negyvenkét százaléka (19/45) legalább 6 hónapos korábbi lamivudin kezelést kapott, a betegek 20%-a (9/45) részesült előzetesen adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9-nél (20%) fordult elő lamivudin-és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztens mutáció a kiinduláskor. Az elsődleges biztonságossági társvégpontok voltak a nemkívánatos esemény miatt történő kezelésabbaahagyás, a szérumban kreatininszint ≥ 0,5 mg/dl mértékű emelkedése vagy az igazolt < 2 mg/dl szérumban foszfátérték.

A CPT ≤ 9 értékkel rendelkező betegek 74%-a (29/39) a tenofovir-dizoproxil és 94%-a (33/35) az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban elérte a HBV DNS < 400 kópia/ml értéket 48 hetes kezelés után.

Összességében a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil kezelésnek a tenofovir-dizoproxil-kezeléssel szembeni összehasonlításáról (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek a dekompenzált betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0108-as vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n=45)	Az emtricitabin 200 mg/245 mg tenofovir-dizoproxil (n=45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n=22
Tolerálhatóság miatti sikertelenség (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés következtében kialakuló mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A szérum kreatininszint igazolt emelkedése $\geq 0,5$ mg/dl a kiindulási értékhez képest vagy < 2 mg/dl szérumfoszfát esetén n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) < 400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT-érték	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 pontos CPT-csökkenés a kiinduláshoz képest n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
A CPT-pontszám átlagértéke a kiindulási értékhez képest	-0,8	-0,9	-1,3
A MELD-pontszám átlagértéke a kiinduláshoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^ap-érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir tartalmú karokat szemben az entekavir karral = 0,622,

^bp érték, összehasonlítva a kombinált tenofovir tartalmú karokat ellen az entekavir karral = 1000.

48 héten túli tapasztalatok a GS 174-0108-as vizsgálatban

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették (noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121-es vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV DNS ≥ 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknél (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra száznegyvenegy, az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: A kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT-érték. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT-érték. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül öt vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

Négyszázhuszonhat HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

Kétszázötvenöt HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV-polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil-monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108-as vizsgálatban 45 beteg (köztük 9 lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kapott legfeljebb 168 hétig tenofovir-dizoproxilt. A párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumokból származó genotípus adatok 6/8 olyan betegnél álltak rendelkezésre, akiknél a HBV DNS >400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak. A genotípus vizsgálatot 5 alanyra végezték el a tenofovir-dizoproxil karon a 48. hét után. A tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat egyetlen alanynál sem észlelték.

A GS-US-174-0121-es vizsgálatban a kiindulásnál lamivudin rezisztencia-szubsztitúcióval rendelkező 141 beteg kapott legfeljebb 240 hétig tenofovir-dizoproxilt. Összesen 4 betegnek volt virémiás epizódja (HBV DNS >400 kópia/ml) a TDF-kezelésük utolsó időpontjában. Közülük 4-ből 2-nél álltak rendelkezésre párosított kiindulási és a kezelés során kapott HBV-izolátumok szekvenciaadatai. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0115) 52 beteg (köztük 6 a kiinduláskor lamivudin rezisztencia mutációval rendelkezett) kezdetben vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kapott 72 héten keresztül, majd 51/52 beteg váltott nyílt elrendezésű vizsgálatban tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport). A 48. héten (n=6), a 72. héten (n=5), a 96. héten (n=4), a 144. héten (n=2) és a 192. héten (n=3) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ötven beteg (köztük 2, a kiindulásnál lamivudin rezisztencia mutációval rendelkező beteg) kezdetben 72 hétig vak placebokezelésben részesült, 52/54 beteg tenofovir-dizoproxilal folytatta (PLB-TDF csoport). A 96. héten (n = 17), a

144. héten (n = 7) és a 192. héten (n=8) genotípus értékelést végeztek az ebben a csoportban lévő minden betegnél, akinél a HBV DNS-érték >400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknek a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96., 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebocsoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebocsoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknek a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxillal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknek a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxillal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test

csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelhető képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxilal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum GPT-szint) 245 mg tenofovir-dizoproxilt ($n = 52$) vagy placebót ($n = 54$) kaptak, legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrést megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó, *per os* anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrést megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült ($n = 20$) és részesült ($n = 32$) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket ($n = 6$) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül harmincegyet korábban már kezelték lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának $> 1,5$ -szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport immunaktív betegeinek 75%-ánál (21/28) normalis volt az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 34%-os (11/32) értékével.

72 hetes vak randomizált kezelés után a betegek a 192. hétig válhattak nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (TDF-TDF csoport). A TDF-TDF csoportban a betegek 86,5%-a (45/52) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre való áttérés után (PLB-TDF csoport): a PLB-TDF csoportban a betegek 74,1%-a (40/54) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A TDF-TDF csoportban a 192. héten a normalizálódott GPT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg-pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe szerokonverziót a 192. hétig.

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

8. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 72. és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	n.a.	n.a.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	1,9% (1 alany)	0%	3,8% (2 alany)	3,7% (2 alany)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	n.a.	n.a.	0%	0%	0%	1,9% (1 alany)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.a. = nincs adat

^aa BMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint

^bElsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig.

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxilal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS-értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml) és GPT-értékük a normál felső határérték (ULN) >1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS értéke. A tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebocsoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek 25%-a (14 a 56-ból) és a placebocsoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebocsoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszarányal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után

azoknál a betegeknél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilt követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxilt kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ánál (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBsAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80-100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 48. és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48-hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viread vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovorrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng×óra/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumszintje egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírszövetekben gazdag étellel való bevételével növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető étellel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/ttkg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumszintjéhez a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcsereét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcserejének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a

vizelettel távozik. Az össz tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/óra/ttkg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearance-et körülbelül 160 ml/óra/ttkg-ra (körülbelül 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dózisától. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg és 23, HIV-1-fertőzött, 2 - <12 éves gyermekgyógyászati beteg bevonásával végezték (lásd alább a 10. táblázatot). A 245 mg tenofovir-dizoproxilt vagy legfeljebb 245 mg adagig 6,5 mg/testsúlykg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó gyermekek és serdülők tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

10. táblázat: A tenofovir átlagos (\pm SD) farmakokinetikai paramétereit gyermekekgyógyászati betegeknél, korcsoportonkénti bontásban

Adag és gyógyszerforma	245 mg filmtabletta 12 - <18 év (n = 8)	6,5 mg/ttkg granulátum 2 - <12 év (n = 23)
C_{max} (mikrogramm/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (mikrogramm \times óra/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Krónikus hepatitis B: A 245 mg tenofovir-dizoproxil orális napi adagját kapó HBV-fertőzött serdülők (12– <18 éves) stabil egyensúlyi állapotban lévő tenofovir-expozíciója hasonló volt a felnőttek 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adagjainak expozíciójához.

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tableta vagy granulátum) napi dózisát kapó gyermekeknek a legfeljebb 245 mg-os dózissal hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2– <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxil-dózist kapták, legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dózissal.

Kétéves kor alatti gyerekek esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-, nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $CrCl > 80$ ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: $CrCl = 50-79$ ml/perc; közepesfokú vesekárosodás: $CrCl = 30-49$ ml/perc; súlyosfokú vesekárosodás: $CrCl = 10-29$ ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű ($CrCl > 80$ ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) ng \times óra/ml-rel szemben az

enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×óra/ml, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×óra/ml, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×óra/ml volt.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált felnőtt betegekben, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegekben. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV-, nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegekben egyszerezű 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejtjeiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutinnal stimulált perifériás vér mononukleáris sejtjeiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszintű foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalácia (majmokban) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegekben észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egér törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális

toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 572)

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Hidegen duzzadó keményítő

Filmbevonat

Glicerín-triacetát (E 1518)

Hipromellóz (E 464)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó tartályban.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/008

EU/1/01/200/009

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

156 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világoskék, 16,8 mm × 10,3 mm méretű, mandula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „GILEAD” és „4331”, a másik oldalán „300” szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

A Viread 245 mg filmtabletta más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött felnőttek kezelésére javallott.

Felnőtteknél a Viread-kezelés előnyös hatását HIV-1-fertőzés esetén egy, korábban nem kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálat támasztja alá, melyben magas virális terhelésű (> 100 000 kópia/ml) betegek is részt vettek. Az előnyös hatást támasztották alá továbbá olyan vizsgálatok, amelyekben a Vireadot stabil alapkezeléshez (többnyire triterápiához) adták hozzá korábban antiretrovirális kezelésben részesült, korai virológiai hatástalanságot mutató betegek esetében (< 10 000 kópia/ml, a betegek többségénél < 5000 kópia/ml).

A Viread 245 mg filmtabletta HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 12 - <18 éves serdülők kezelésére is javallott.

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Viread alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Viread 245 mg filmtabletta olyan felnőttek krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az aktív vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérum glutamát-piruvát-transzamináz-szintjük (GPT) és szövettanilag igazolt aktív májgyulladásuk és/vagy fibrosisuk van (lásd 5.1 pont).
- igazolt a lamivudin-rezisztens hepatitis B-vírus jelenléte (lásd 4.8 és 5.1 pont)
- májbetegsége dekompenzált (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A Viread 245 mg filmtabletta olyan 12 és < 18 év közötti serdülők krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az immunológiai szempontból aktív betegség jelenléte, azaz az aktív vírusreplikáció, és a tartósan emelkedett szérumszintű GPT-vagy a szövettanilag igazolt közepes–súlyos májgyulladás és/vagy fibrosis. A gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B

Felnőttek és 2 - <12 éves és ≥ 35 kg testtömegű serdülők

A javasolt Viread adag HIV-fertőzés vagy krónikus hepatitis B kezelésére *per os* naponta egyszer 245 mg (egy tabletta), étkezés közben.

A Viread 33 mg/g granulátum formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B felnőtteknél vagy a filmtablettát lenyelni nem tudó gyermekgyógyászati betegeknél történő kezelésére. A gyermekgyógyászati (serdülő) betegek kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek, beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B-vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérumszintű GPT-értékek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása az alábbi esetekben mérlegelendő:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 6-12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3–6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérumszintű GPT- és HBV DNS-szintje a kezelés befejezése után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolóra vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérumszintű GPT- és HBV DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. Két évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő felnőtt betegeknél a kezelés megszüntetése nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Viread granulátum formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére 2 - <12 éves, illetve csökkentett hatásereőségű tablettá formájában HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B-ben szenvedő 6 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazásra (lásd 5.1 pont). Lásd a Viread 33 mg/g granulátum és a Viread 123 mg, 163 mg és 204 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, HIV-1-fertőzött vagy krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Viread adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Vireadot étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a Viread adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Viread bevételét után több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Viread bevételét követő 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem állnak rendelkezésre adatok, melyek alapján javaslatot lehetne megfogalmazni a 65 éven felüli betegek esetén alkalmazható adagokra vonatkozóan (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir a vesén keresztül választódik ki; veseműködési zavarban szenvedő betegeknél jelentősen megnő a tenofovir-expozíció.

Felnőttek

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre közepes- vagy súlyosfokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő felnőtt betegek esetén, továbbá a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó adatok enyhefokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc) szenvedő betegek esetén még nem kerültek kiértékelésre. Ezért a tenofovir-dizoproxilt a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Olyan felnőtt betegek esetén, akik kreatinin-clearance-e kisebb mint 50 ml/perc, beleértve a hemodializált betegeket is, a napi tenofovir-dizoproxil csökkentett adagjának biztosításához a Viread 33 mg/g granulátum alkalmazása ajánlott. Lásd a Viread 33 mg/g granulátum alkalmazási előírását.

Enyhefokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc)

Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat támasztja alá enyhefokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adását.

Közepesfokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 30-49 ml/perc)

Azoknál a betegeknél, akik nem tudják a granulátum formájú tenofovir-dizoproxilt szedni, elnyújtott dózisintervallumokat lehet használni a 245 mg-os filmtabletta alkalmazásával. Egyszeri dózis alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok modellezése alapján különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, HIV negatív és nem HBV-fertőzött betegeknél 245 mg tenofovir-dizoproxil 48 óránként alkalmazható, beleértve a hemodialízisre szoruló, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket is, azonban ezt klinikai vizsgálatok nem erősítették meg. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Súlyosfokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) és hemodializált betegek
Azoknál a betegeknél, akik nem tudják a granulátum formájú tenofovir-dizoproxil szedni, és alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, az alábbi elnyújtott dózisintervallumokat lehet használni a 245 mg-os filmtabletta alkalmazásával:

Súlyosfokú vesekárosodás: 245 mg tenofovir-dizoproxil beadható 72-96 óránként (heti kétszeri adagolás).

Hemodializált betegek: A hemodialízis kezelés befejezése után 245 mg tenofovir-dizoproxil adható hétnaponta*.

Ezeket a dózisintervallum módosítási sémákat klinikai vizsgálatok során nem erősítették meg. A szimulációk azt sugallják, hogy az elnyújtott dózisintervallum a Viread 245 mg-os filmtabletta alkalmazásával nem optimális, és fokozott toxicitást, valamint nem megfelelő választ eredményezhet. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

* Általában heti egy gyógyszeradag, ha a beteg hetente három alkalommal négyórás hemodialízis vagy egyszeri, 12 órás kumulatív hemodialízis kezelésben részesül.

A nem hemodializált betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, adagolási javaslat nem adható.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis beállítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha a krónikus hepatitis B-fertőzésben (egyidejű HIV-fertőzéssel vagy anélkül) szenvedő betegeknél a Viread-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Viread tablettát naponta egyszer, per-os étkezés közben kell bevenni.

A tenofovir-dizoproxil granulátum formájában is kapható olyan betegek számára, akik nem tudják lenyelni a filmtablettát. Ugyanakkor rendkívüli esetekben a Viread 245 mg filmtablettát legalább 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében történő szétesését követően is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A tenofovir-dizoproxil terápia megkezdése előtt minden HBV-fertőzött betegnek fel kell ajánlani a HIV-antitest vizsgálat elvégzését (lásd alább, *Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés*).

Hepatitis B

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy nem bizonyított, hogy a tenofovir-dizoproxil megakadályozná a HBV szexuális kontaktus vagy vér útján való terjedését. Megfelelő óvintézkedésekre a továbbiakban is szükség van.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Viread más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Viread egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal
- Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknek a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnek javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumszulfát szint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknek a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt beteg szérumszulfát szintje $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismétetni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vércalciumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Olyan felnőtt betegeknek, akiknél a kreatinin-clearance értéke 50 ml/perc alá, vagy a szérumszulfát szintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása is megfontolandó. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxicus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxilt ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknek vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknek a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxilt klinikailag nem értékelték ki olyan betegeknek, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxicus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjét. Ezen vese-transzporter fehérjék

felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Felnőtt betegek, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/perc, beleértve a hemodialízis-kezelésben részesülő betegeket

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról csökkent veseműködésű betegek esetében. Ezért a tenofovir-dizoproxil csak akkor alkalmazandó, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. A súlyosfokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek és hemodialízist igénylő betegek esetén a tenofovir-dizoproxil-kezelés nem javasolt. Amennyiben alternatív kezelés nem áll rendelkezésre a gyógyszer dózisintervallumát módosítani kell, és a veseműködést gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták.

Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknél illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renális tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A felnőttekhez hasonlóan, a vesefunkciós értékeket (kreatinin-clearance és a szérumszulfátszintje) a kezelés előtt fel kell mérni, illetve a kezelés ideje alatt monitorozni kell (lásd fent).

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxilal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérumszulfátszintje igazoltan $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azokat észlelnek, nefrológus szakemberhez kell fordulni a tenofovir-dizoproxilal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Itt is a felnőttekre vonatkozó ajánlások érvényesek (lásd fentebb).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani annál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A Viread a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

Májtranszplantált betegek esetében biztonságossági és hatásossági adatok nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adatok korlátozottak olyan HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akik dekompenzált májbetegségben szenvednek, és akiknek a Child-Pugh-Turcotte-pontszáma (CPT-pontszám) > 9 . Az ilyen betegek esetén magasabb a súlyos, májat vagy vesét érintő mellékhatások kialakulásának a kockázata. Ezért a hepatobiliaris és renalis paramétereket ebben a betegpopulációban szorosan monitorozni kell.

A hepatitis exacerbációi

Fellobbanások a kezelés során: Aránylag gyakori a krónikus hepatitis B spontán exacerbációja, amelyet a szérumszulfátszint emelkedése jellemez. Az antivirális terápia kezdete után egyes betegeknél a szérumszulfátszint megemelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérumszulfátszint emelkedése általában nem jár együtt a szérumszulfátszint-emelkedéssel vagy decompensatio hepatis-szal. Cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbációját követően nagyobb a decompensatio hepatis veszélye, ezért őket kezelésük során fokozott figyelemmel kell követni.

Fellobbanások a kezelés megszakítása után: A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be olyan betegek esetében is, akik megszakították a hepatitis B-kezelést. A kezelés után fellépő exacerbációk általában a HBV DNS-szintjének emelkedésével járnak együtt, és az esetek nagy része úgy tűnik, magától gyógyul. Beszámoltak azonban súlyos, köztük halálos kimenetelű exacerbációkról is. A májfunkciót a hepatitis B-kezelés megszakítását követően rendszeres időközönként, klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal, legalább 6 hónapon keresztül monitorozni kell. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B-kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeket

esetében a kezelés megszakítása nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbatiója decompensatio hepatishez vezethet.

A máj betegségeinek súlyosbodásai dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél különösen súlyosak, és néha halálos kimenetelűek is lehetnek.

Egyidejű hepatitis C vagy D fertőzés: Egyidejűleg hepatitis C vagy D vírussal fertőzött betegek esetében nem állnak rendelkezésre a tenofovir hatásosságára vonatkozó adatok.

Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak megfelelő antiretrovirális kombinációs kezelés részeként alkalmazható együttes HIV/HBV-fertőzés esetén. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az GPT-szint tenofovir-kezelés alatti emelkedése a HBV clearance velejárója lehet, lásd feljebb az *A hepatitis exacerbatiói c.* részt.

Együttes alkalmazása bizonyos hepatitis C vírus elleni antivirális szerekkel

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV kezelési sémával alkalmazták egyidejűleg. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és tenofovir-dizoproxil plusz valamely megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejű alkalmazásához társuló kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar fokozott kockázatával rendelkező betegek esetében. A tenofovir-dizoproxil- és ledipasvir/szofoszbuvir-, szofoszbuvir/velpataszvir- vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir-kezelést plusz megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor egyidejűleg kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitochondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitochondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitochondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Idősek

A tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, a tenofovir-dizoproxil alkalmazása idős betegeknél fokozott óvatosságot igényel.

Segédanyagok

A Viread 245 mg filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Viread más, tenofovir-dizoproxil vagy tenofovir-afafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Viread nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

1. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofoviral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	<p>A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p> <p>A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisu didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.</p>
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazás esetén a tenofovir-dizoproxil és az entekavir között nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: 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>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: 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>	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztadiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxil alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Vireadot kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil alkalmazása esetén a betegek körülbelül negyedénél várható mellékhatások megjelenése, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegeknél elvégzett klinikai vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil hatására leggyakrabban előforduló mellékhatás a hányinger (5,4%) volt.

A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be kezelés alatt álló betegek, illetve olyan betegek esetén, akik megszakították a hepatitis B-kezelést (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 2. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxil (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító, kontrollált vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudin és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálatok adataiból a mellékhatásokat elsősorban két kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálat során mérték fel, amelyekben 641, krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt beteg 48 hétig napi 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 215) kapott. A 384 héten át folytatott kezelés során megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljában leírtakkal. Tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a kezdeti, a kezelés első 4 hete után jelentkező, körülbelül -4,9 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -3,9 ml/perc/1,73 m² (az MDRD [*modification of diet in renal disease*] képlet alapján) csökkenést követően a veseműködés kiindulási értékéhez viszonyított, éves csökkenési üteme -1,41 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -0,74 ml/perc/1,73 m² (az MDRD-képlet alapján) volt évente.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében egy olyan kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat (GS-US-174-0108) során értékelték, amelyben a felnőtt betegek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy entekavirt (n = 22) kaptak.

A tenofovir-dizoproxil terápiás karon a betegek 7%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos esemény miatt, a betegek 9%-ánál tapasztalták a szérum kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedését vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérum foszfátszintet a 48 hét alatt. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar között. A 168. hét után a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 16%-ánál (7/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 4%-ánál (2/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 14%-ánál (3/22) észleltek tolerálhatósági kudarcot. A szérum kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es igazolt növekedését, illetve a < 2 mg/dl-es igazolt szérum foszfátszintet a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 9%-ánál (2/22) észlelték.

A 168. héten a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek e populációjában a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir-csoportban. A hepatocellularis carcinoma aránya 18% (8/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 7% (3/45) az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban és 9% (2/22) az entekavir-csoportban.

Magasabb kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegek esetében magasabb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin-rezisztens krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegek: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil okozta új mellékhatást abban a randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), melynek során 280, lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxilt (n = 141) vagy emtricitabint/tenofovir-dizoproxilt (n = 139) 240 héten keresztül.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

2. táblázat: A tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
Gyakori:	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	hasi fájdalom, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1, 2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia
Gyakori:	fáradtság

¹ Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatal követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

³ Ennek a mellékhatásnak a gyakoriságát TDF-fel kezelt, HBV-fertőzött betegek bevonásával végzett, különböző klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok alapján becsülték meg. Lásd 4.4 és 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a Viread vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renális tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismert tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladós reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbatiója a kezelés alatt

Nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült betegeken végzett vizsgálatokban a kezelés során az GPT-szintnek a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó emelkedése a tenofovir-dizoproxil kezelt betegek 2,6%-ánál fordult elő. Az GPT-szint emelkedések megjelenésig eltelt medián időtartam 8 hét volt. A kezelés folytatására az GPT-szint emelkedések rendeződtek. Az esetek nagy részében az GPT-szint emelkedés a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenésével járt együtt, amely megelőzte, vagy együtt járt az GPT-szint emelkedésével. A kezelés során javasolt a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

HBV-fertőzött betegeknél a HBV-kezelés megszakítása után a hepatitis exacerbatiójának klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati betegek (2 és < 18 éves kor közötti) bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálataik során észleltekkkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115) alapul, amelyet 106, krónikus hepatitis B-ben szenvedő (12 és < 18 éves) serdülőkorú beteg bevonásával végeztek, akik 72 héten keresztül 245 mg tenofovir-dizoproxil (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak, és egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2– <12 éves korú) kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások megfeleltek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatainak során tapasztaltaknak (lásd *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* a 4.8 pontban és az 5.1 pontot).

HBV-fertőzött 2 – < 18 éves korú gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenését észlelték. A tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Idősek

A tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idős betegek tenofovir-dizoproxil-kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt a vesekárosodásban szenvedő, Vireaddal kezelt felnőtt betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ezidáig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-fumarát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* fumarátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszálódó sejtenzimek az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá, egy obligát láncterminátorrá alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejteiben 10 óra, míg a nyugvó sejtekben 50 óra.

A tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztátjával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban 300 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{IIIb} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC_{50}) a lymphoid sejtvonal sejtjeiben 1-6 $\mu\text{mol/l}$, míg a perifériális vér mononukleáris sejtjeiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 $\mu\text{mol/l}$. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC_{50} értéke 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1 törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofoviral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofoviral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1 vírustörzsekre gyakorolt anti-HIV aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejtszám kezdeti értéke átlagban 427 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 \log_{10} kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG_{24}) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 \log_{10} kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél -0,61 \log_{10} kópia/ml-rel változott ($p < 0,0001$). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejtszámban mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a CD4 sejtszám változás átlagban +13 sejt/ mm^3 , míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/ mm^3 volt ($p = 0,0008$). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG_{48} érték: -0,57 \log_{10} kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejtszám kezdetben átlag 279 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS

plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezelt csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: +169 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: +167 CD4 sejt/mm³). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezelt csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: -3,07 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezelt csoport: -3,03 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport: +263 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezelt csoport: +283 CD4 sejt/mm³). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki másmilyen mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

HBV antivirális aktivitás in vitro: A tenofovir *in vitro*, HBV-vel szembeni antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalon vizsgálták. A tenofovir EC₅₀-értéke a 0,14 és 1,5 µmol/l tartományba esett, a CC₅₀ (50%-os citotoxikus koncentráció) >100 µmol/l értékeket mutatott.

Rezisztencia: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható HBV mutációkat (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). Sejteken végzett tesztekben a lamivudin- és telbivudin-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtV173L-, rtL180M- és rtM204I/V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,7-szeres és 3,4-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az entekavir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- és rtM250V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,6-szeres és 6,9-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtA181V- és rtN236T-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 2,9-szeres és 10-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az rtA181T-mutációt hordozó vírusok érzékenyek maradtak a tenofovirra, a vad típusúhoz viszonyítva 1,5-szeres EC₅₀ értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyös hatásának kimutatása kompenzált és dekompenzált betegség esetében felnőtt, HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, krónikus hepatitis B betegek, virológiai, biokémiai és szerológiai válaszreakcióin alapul. A kezelt betegek közé olyanok tartoztak, akik korábban nem részesültek kezelésben, akik korábban lamivudin-kezelésben részesültek, akik korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben részesültek, valamint akik a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-

és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt hordoztak. Kompenzált betegek esetében a szövettani válaszreakció alapján is igazolták az előnyös hatást.

Kompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a kezelés 48. hetében szerzett tapasztalatok (GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok)

Az alábbi, 3. táblázat kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegeknél a tenofovir-dizoproxil és az adefovir-dipivoxil hatását összehasonlító két, randomizált, fázis-III, kettős vak klinikai vizsgálat 48 héten át gyűjtött eredményeit tartalmazza. A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív beteg, míg a GS-US-174-0102 vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) HBeAg-negatív, HBe-antitest pozitív beteg bevonásával végezték.

A tenofovir-dizoproxil mindkét vizsgálatban szignifikánsan jobb eredményt mutatott az adefovir-dipivoxilhoz képest az elsődleges hatásossági végpontot jelentő teljes választ tekintve (definíció: HBV DNS-szint < 400 kópia/ml és legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékben a „Knodell fibrosis” érték romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a < 400 kópia/ml HBV DNS-szintet mutató betegek szignifikánsan magasabb arányával járt még együtt, a 10 mg adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva. Szövettani válaszreakciót tekintve a 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményt adott (definíció: legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül) (lásd 3. táblázat, alább).

A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál észlelték az GPT-szint normalizálódását és a HBsAg eltűnését a 48. héten, mint az adefovir-dipivoxil csoportba tartozó betegeknél (lásd alább, 3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan				
Szövettani válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV DNS kiindulási értékhez képesti csökkenésének középértéke^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) < 400 kópia/ml (≤ 69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%)				
HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.é.	n.é.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Az adefovir-dipivoxilhoz viszonyított p-érték < 0,05.

^a Teljes válaszreakció definíciója: HBV DNS szint < 400 kópia/ml, legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékben a „Knodell fibrosis” érték romlása nélkül.

^b Legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c A HBV DNS-szint kiindulási értékhez képesti csökkenés középértéke csupán a kiindulási HB DNS-szint és a mérőmódszer detektálási szintje közötti különbséget mutatja.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

n.é. = nem értelmezhető.

A tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva a nem kimutatható HBV DNS-szintű (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas Taqman HBV mérés kimutatási határértéke) betegek jelentősen magasabb arányával társul, (GS-US-174-0102 vizsgálat: 91%, illetve 56% és GS-US-174-0103 vizsgálat: 69%, illetve 9%).

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatok eredményeinek összesítése alapján a tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció összehasonlítható volt a nukleozid-kezelésben előzetesen részesült (n = 51) és nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült (n = 375) betegek, valamint a kezelés kezdetén normális GPT-szintű (n = 21) és a normálistól eltérő GPT-szintű (n = 405) betegek esetén. Ötvenegy, előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegből 49 korábban lamivudin-kezelésben részesült. Az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 73%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 69%-ánál a kezeléssel teljes válaszreakció volt elérhető; az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 90%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV DNS szuppresszió volt elérhető. A kezelés kezdetekor normális GPT-szintet mutató betegek 100%-ánál, valamint a kezelés kezdetekor a normálistól eltérő GPT-szintet mutató betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV DNS szuppresszió volt elérhető.

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok 48. hete után szerzett tapasztalatok

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatokban a 48 héten át kettős vak (245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil) kezelésben részesülő betegeknél a kezelés megszakítása nélkül nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre váltottak. A GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatokban a betegek 77%-a, illetve 61%-a folytatta a vizsgálatot a 384 héten keresztül. A folyamatos tenofovir-dizoproxil-kezelés a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten egyaránt fenntartotta a virális szuppressziót, valamint a biokémiai és szerológiai válaszreakciókat (lásd 4. és 5. táblázat, alább).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív betegeknél a nyílt elrendezésű kezeléssel vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125					
Hét	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 DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 1/1 ⁿ	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0 ^k	n. é. 1/1 ⁿ	n. é. 1/1 ⁿ

^a A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^h 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k E csoport egyik betege először a 240. heti vizit alkalmával vált HBsAg-negatívvá, és folytatta a vizsgálatot az adatok lezárásáig. Ugyanakkor a vizsgálati alanyánál a HBsAg eltűnését végül a következő viziten igazolták.

^l 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^m 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ A közölt szám adatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

n.é. = nem értelmezhető.

5. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-pozitív betegeknél a nyílt elrendezésű kezeléssel vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90					
Hét	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 DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%)												
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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 A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g A közölt szám adatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-ITT) kapott kumulatív százalékos értékek, felhasználva azon adatokat is, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^h 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^l A közölt szám adatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^m 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

A kezdeti és a 240. hét párosított összehasonlításából származó májbiopsziás adatok a GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatban maradt 489 betegből 331-nél álltak rendelkezésre a vizsgálat 240. hetében (lásd 6. táblázat, alább). A vizsgálat kezdetén cirrhosisban nem szenvedő betegek 95%-ának (225/237), és a vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő betegek 99%-ának (93/94) fibrózisában vagy nem volt változás vagy („Ishak fibrosis” érték) javulás. A vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő 94 beteg közül („Ishak fibrosis” érték: 5-6) a betegek 26%-ánál (24) nem tapasztaltak változást az „Ishak fibrosis” értékben, és a betegek 72%-ánál (68) észlelték a cirrhosis regresszióját a 240. hétre, amely az „Ishak fibrosis” érték legalább 2 pontos csökkenésével járt.

6. táblázat: Szövetteni válasz (%) kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-positív vizsgálati alanyokban a 240. héten, a vizsgálat kezdetéhez viszonyítva

	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-positív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250 ^c	Váltás adefovir- dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176 ^c	Váltás adefovir- dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90 ^d
Szövetteni válasz ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a A szövetteni elemzésben figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknél a 240. hétre rendelkezésre álltak májbiopsziás adatok (ha hiányzott, akkor a beteget kizárták az elemzésből). Az emtricitabin hozzáadása utáni válasz esetén kizárták a betegeket (összesen 17 vizsgálati alany a két vizsgálatban).

^b Legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c 48 héten át kettős vak, majd legfeljebb 192 hét nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd legfeljebb 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

Egyidejűleg HIV-fertőzésben szenvedő, és előzetesen lamivudinnal kezelt betegek esetén szerzett tapasztalat

Randomizált, 48-hetes, kettős vak, kontrolllos, 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést alkalmazó klinikai vizsgálatban, amelyet egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, előzetesen lamivudinnal kezelt felnőtt betegek bevonásával végeztek (ACTG 5127 klinikai vizsgálat), a tenofovir-karba randomizált betegek átlagos szérumban HBV DNS szintje a vizsgálat kezdetén 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n = 27). Azoknál a betegeknél, akikről rendelkezésre állnak a 48. héten mért adatok (n = 18), a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a szérumban HBV DNS-szint értékének a kiindulási értékhez viszonyított átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml csökkenésével járt együtt. Továbbá, a betegek 61%-a normál GPT-szintet mutatott a 48. héten.

Tapasztalat perzisztens vírusreplikációt mutató betegek esetén (GS-US-174-0106 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil, illetve a 245 mg tenofovir-dizoproxil és 200 mg emtricitabin-kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban (GS-US-174-0106) értékelték, olyan HBeAg-positív és HBeAg-negatív felnőtt betegek bevonásával, akik perzisztens virémiában szenvedtek (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), miközben több mint 24 hete 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kaptak. A vizsgálat kezdetén a tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 57%-a, míg az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-a részesült előzetes lamivudin-kezelésben. Összességében a vizsgálat 24. hetében a tenofovir-dizoproxil-kezelés a betegek 66%-ában (35/53) eredményezett < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml) HBV DNS-szintet, szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p = 0,672). Továbbá, a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 55%-ának (29/53) volt nem kimutatható HBV DNS-szintje (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV mérés kimutatási határértéke), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p = 0,504). A kezelési csoportok összehasonlítását a 24. hét után nehéz értelmezni, mert a vizsgálatot végzőknek lehetőségük volt a kezelés nyílt elrendezésben adott emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezeléssel történő intenzifikálására. Kizárólag HBV-fertőzött betegeknél az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal folytatott kettős kezelés előnyeit és kockázatait értékelő hosszú távú vizsgálatok még folyamatban vannak.

Tapasztalat dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a 48. héten (GS-US-174-0108 vizsgálat)

A GS-US-174-0108 vizsgálat egy olyan randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n = 45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil (n = 45), valamint az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében. A tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában, a betegek átlagos CPT-pontszáma 7,2, az átlagos HBV DNS-szintje 5,8 log₁₀ kópia/ml, míg az átlagos kiindulási szérumban GPT-szintje 61 E/l volt. A betegek 42%-a (19/45) részesült korábban legalább 6 hónapig lamivudin-kezelésben, a betegek 20%-a (9/45) részesült korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9 betegnél (20%) észleltek a vizsgálat megkezdésekor lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt. Az összetett elsődleges biztonságossági végpontok közé tartozott a kezelés mellékhatás miatt történő

abbahagyása, a szérumban kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt növekedése, illetve a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumban foszfátszint.

A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport esetén a ≤ 9 CPT-pontszámú betegek 74%-a (29/39), illetve az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelési csoport 94%-a (33/35) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 48-hetes kezelés után.

Mindent összevetve, az ebből a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy bármilyen határozott következtetést lehessen levonni az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil, illetve a tenofovir-dizoproxil összehasonlítása kapcsán (lásd 7. táblázat, alább).

7. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek dekompenzált betegek esetében a 48. héten

Paraméter	174-0108 klinikai vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
Tolerálhatósági kudarc (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés során jelentkező mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A kiindulási értékhez képest a szérumban kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedése vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumban foszfátszint n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) < 400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT-szint	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
A kiindulási értékhez képest a CPT-pontszám ≥ 2 pontos csökkenése n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Átlagos eltérés a kiindulási CPT-pontszámhoz képest	-0,8	-0,9	-1,3
Átlagos eltérés a kiindulási MELD-pontszámhoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^a A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 0,622.

^b A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 1,000.

A GS-US-174-0108 vizsgálat során a 48. hét után szerzett tapasztalatok

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették (noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV DNS \geq 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknél (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra 141, az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT-érték. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilrel kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT-érték. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül 5 vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 vizsgálati alany közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

426 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak, tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

215 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108 vizsgálatban 45 beteg (melyből 9 betegnél lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 168 héten keresztül. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó, genotípusra vonatkozó adatok 6 beteg esetében álltak rendelkezésre 8 olyan beteg közül, akiknek a HBV DNS-szintjük > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxilal szembeni rezisztenciával jár. A 48. hét után a tenofovir-dizoproxil karon 5 vizsgálati alanynál végeztek genotípus vizsgálatot. Egy vizsgálati alanynál sem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxilal szembeni rezisztenciával jár.

A GS-US-174-0121 vizsgálatban 141, a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-rezisztenciát okozó szubsztitúcióval rendelkező beteg kapott legfeljebb 240 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt. Összesítve 4 olyan beteg volt, akinél viraemiás epizódot (HBV DNS-szint > 400 kópia/ml) tapasztaltak a tenofovir-dizoproxil-kezelés utolsó időpontjában. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó szekvenciaadatok a 4 beteg közül 2-nél álltak rendelkezésre. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati (GS-US-174-0115) vizsgálatban 52 beteg (melyből 6 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben vak elrendezésben tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 72 héten keresztül, és ezután 52-ből 51 beteg tért át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil kezelésre (tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV DNS-szintje a 48. héten (n = 6), a 72. héten (n = 5), a 96. héten (n = 4), a 144. héten (n = 2) és a 192. héten (n = 3) > 400 kópia/ml volt. Ötvennégy beteg (akik közül 2 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben placebokezelést vak elrendezésben 72 hétig, és 54-ből 52 beteg folytatta tenofovir-dizoproxillal (PLB-tenofovir-dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV DNS-szintje a 96. héten (n = 17), a 144. héten (n = 7) és a 192. héten (n = 8) > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknek a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96., 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebo-csoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebo-csoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve

zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxilal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxilal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hetig tenofovir-dizoproxilal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-dal a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum GPT-szint) 245 mg tenofovir-dizoproxilt (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrést megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó, *per os* anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrést megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebocsoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebocsoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült (n = 20) és részesült (n = 32) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket (n = 6) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül 31-et korábban már kezeltek lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának > 1,5-szerese) 96%-a (27/28), míg a placebocsoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek 75%-ánál (21/28) volt normális az GPT-szint a 72. héten, míg a placebocsoport hasonló betegéinél ez az érték 34% (11/32) volt.

72 hétnyi vak elrendezésű, randomizált kezelés után minden egyes beteg átválthatott nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknek, akik tenofovir-dizoproxilt kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoport). A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek 86,5%-ánál (45/52) volt a HBV DNS < 400 kópia/ml a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre való áttérés után (PLB-tenofovir-dizoproxil csoport): a PLB-tenofovir-dizoproxil csoportban a betegek 74,1%-a (40/54) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoportban a 192. héten a normalizálódott GPT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg-pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil és a PLB-tenofovir-dizoproxil csoportban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe szerokonverziót a 192. hétig.

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 8. táblázat foglalja össze:

8. táblázat: Csontsűrűség kiértékelése a kiinduláskor, a 72. héten és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	1,9% (1 beteg)	0%	3,8% (2 beteg)	3,7% (2 beteg)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 beteg)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = nem alkalmazható

^a a BMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint

^b Elsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxillal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀ NE/ml)

és GPT értékük a normál felső határérték (ULN) >1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS értéke. A tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebo csoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek huszonöt %-a (14 a 56-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebo csoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszaránnyal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után azoknál a betegeknél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilt követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxilt kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ánál (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBeAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80-100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 48. és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48 hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viread vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovorrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng×óra/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumszintje egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírszintben gazdag étellel való bevétel növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető étellel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/ttkg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcseréjének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. Az össz tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/óra/ttkg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearance-et körülbelül 160 ml/óra/ttkg-ra (körülbelül 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dóziséjától. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Kor

Idősek (65 éves kor felett) esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú, serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg bevonásával végezték. A C_{max} és AUC_{tau} átlagértéke (\pm SD) $0,38 \pm 0,13$ µg/ml, illetve $3,39 \pm 1,22$ mikrogramm \times óra/ml volt. A 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó serdülőkorú betegek tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

Krónikus hepatitis B: A HBV-fertőzött, 245 mg tenofovir-dizoproxil naponta szájon át kapó (12 és < 18 éves életkorú) serdülőkorú betegek dinamikus egyensúlyi tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxil naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tabletta vagy granulátum) orális napi dózisát kapó gyermekgyógyászati betegeknek a legfeljebb 245 mg-os dóziséig hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2 – <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri tenofovir-dizoproxil-dózist kapták, legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dóziséig.

Vesekárosodásban szenvedő vagy 12 éves kor alatti gyerekek esetében a 245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV- és nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/perc; közepesfokú vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/perc; súlyosfokú vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű (CrCl > 80 ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) ng×óra/ml-rel szemben az enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×óra/ml, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×óra/ml, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×óra/ml volt. Az egészséges veseműködésű betegekhez viszonyítva a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a dózisintervallum növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a C_{min} szint csökkenéséhez vezet. Az említett hatás klinikai jelentőségét egyelőre nem ismerik.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) (CrCl < 10 ml/perc) és hemodialízisre szoruló betegek esetében 48 óra során a tenofovir koncentráció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között (átlag C_{max} = 1032 ng/ml és átlag AUC_{0-48h} = 42 857 ng×óra/ml).

Olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 50 ml/perc, vagy akik már végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és dialízisre szorulnak, javasolt a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil dózisintervallumának módosítása (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált betegeken, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV- és nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az AUC_{0-∞} értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejteiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutininnel stimulált perifériás vér mononukleáris sejteiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegéknél észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 572)

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Hidegen duzzadó keményítő

Filmbevonat

Glicerín-triacetát (E 1518)

Hipromellóz (E 464)

Indigókármin alumínium lakk (E 132)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó tartályban.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 33 mg/g granulátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Adagolókanalanként 1 g granulátum, amely 33 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (fumarát formájában).

Ismert hatású segédanyag

A granulátum grammonként 622 mg mannitot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum.

Fehér, ízesített, bevont granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

HIV-1-fertőzés

A Viread 33 mg/g granulátum más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött, NRTI-rezisztenciát vagy az elsővonalbeli gyógyszerek alkalmazását kizáró toxicitást mutató, 2 - <6 éves, illetve 6 év feletti, gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott, akiknél a szilárd gyógyszerforma nem megfelelő.

A Viread 33 mg/g granulátum más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva, HIV-1-fertőzött, olyan felnőttek kezelésére is javallott, akiknél a szilárd gyógyszerforma nem megfelelő.

Felnőtteknél a Viread-kezelés előnyös hatását HIV-1-fertőzés esetén egy, korábban nem kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálat támasztja alá, melyben magas virális terhelésű (> 100 000 kópia/ml) betegek is részt vettek. Az előnyös hatást támasztották alá továbbá olyan vizsgálatok, amelyekben a Vireadot stabil alapkezeléshez (többnyire triterápiához) adták hozzá korábban antiretrovirális kezelésben részesült, korai virológiai hatástalanságot mutató betegek esetében (< 10 000 kópia/ml, a betegek többségénél < 5000 kópia/ml).

Korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél a Viread alkalmazásáról a betegek egyéni vírusrezisztencia vizsgálatának és/vagy kezelési kórtörténetének alapján kell dönteni.

Hepatitis B-fertőzés

A Viread 33 mg/g granulátum olyan felnőttek krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére javallt, akiknél a szilárd gyógyszerforma nem megfelelő, és akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az aktív vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérum glutamát-piruvát-transzamináz-szintjük (GPT) és szövettanilag igazolt aktív májgyulladásuk és/vagy fibrosisuk van (lásd 5.1 pont)
- igazolt a lamivudin-rezisztens hepatitis B vírus jelenléte (lásd 4.8 és 5.1 pont)

- májbetegsége dekompenzált (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A Viread 33 mg granulátum olyan, 12 és < 18 év közötti gyermekgyógyászati betegek krónikus hepatitis B-fertőzésének kezelésére is javallt, akiknél a szilárd gyógyszerforma nem megfelelő, és akiknek:

- májbetegsége kompenzált, igazolt az immunológiai szempontból aktív betegség jelenléte, azaz az aktív vírusreplikáció, és tartósan emelkedett szérumban a GPT-szint vagy a szövettanilag igazolt közepes–súlyos májgyulladás és/vagy fibrosis. A gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés megkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés és/vagy a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

HIV-1 és krónikus hepatitis B:

Felnőttek és 12 - < 18 éves és ≥ 35 kg testtömegű serdülők:

A javasolt Viread adag HIV-fertőzés vagy krónikus hepatitis B kezelésére *per os*, naponta egyszer 245 mg étkezés közben bevéve, ami 7,5 adagolókanálnyi granulátumnak felel meg.

A Viread 245 mg-os filmtabletta formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére felnőtteknél és 12 - < 18 éves és ≥ 35 kg testtömegű serdülőknél.

2-<12 éves gyermekek

A javasolt adag 6,5 mg tenofovir-dizoproxil testtömegkilogrammonként, naponta egyszer, étkezés közben bevéve. Lásd az 1. táblázatot.

A granulátum 6,5 mg/ttkg-os adagjának vonatkozásában korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre. Ezért a hatásosság és a biztonságosság szoros monitorozása szükséges.

1. táblázat: Adagolás 2 - < 12 éves gyermekek esetén

Testtömeg (kg)	Adagolókanálnyi granulátum, napi egyszer	A tenofovir-dizoproxil összdagja (mg)
10 - < 12	2	65
12 - < 14	2,5	82
14 - < 17	3	98
17 - < 19	3,5	114
19 - < 22	4	131
22 - < 24	4,5	147
24 - < 27	5	163
27 - < 29	5,5	180
29 - < 32	6	196
32 - < 34	6,5	212
34 - < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

A Viread 123, 163 és 204 mg-os filmtabletta formájában is kapható HIV-1-fertőzés és krónikus hepatitis B kezelésére 6 - < 12 éves gyermekgyógyászati betegenél, akiknek a testtömege ≥ 17 - < 35 kg és a szilárd gyógyszerforma nem megfelelő. Lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírásait.

A gyermekgyógyászati betegek (serdülők és gyermekek) kezelésére vonatkozó döntést az egyes betegek igényeinek gondos mérlegelése és a jelenlegi gyermekgyógyászati kezelési irányelvek,

beleértve a kiindulási szövettani információk alapján kell meghozni. A hosszú távú virológiai szuppresszió előnyeit a terápia folytatásával mérlegelni kell a tartós kezelés kockázatával szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B vírus megjelenését és a csont- és a vesetoxicitás hosszú távú hatását illető bizonytalanságot (lásd 4.4 pont).

A szérumban GPT-értéknek tartósan, a kezelés előtt legalább 6 hónapig emelkedettnek kell lennie az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek kompenzált májbetegsége van HBeAg-pozitív hepatitis B miatt, és legalább 12 hónapig a HBeAg-negatív hepatitis B betegeknél.

A kezelés időtartama krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakítása az alábbi esetekben mérlegelendő:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél legalább 6-12 hónapon keresztül kell alkalmazni a kezelést a HBe szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával két egymást legalább 3–6 hónappal követő szérummintán) után, illetve a HBs szerokonverzióig, vagy ha a hatásosság csökken (lásd 4.4 pont). A szérumban GPT- és HBV DNS-szintje a kezelés befejezése után a későbbi virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig folytatni kell. A kezelés megszakítása szintén fontolóra vehető stabil virológiai szuppresszió elérése után (azaz legalább 3 évig), feltéve hogy a szérumban GPT és HBV DNS-szinteket a kezelés megszakítása után rendszeresen utánkövetik bármely virológiai relapszus detektálásához. Két évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő felnőtt betegeknél a kezelés megszüntetése nem javasolt.

Kihagyott adag

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Viread adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Vireadot étkezés alkalmával, és folytassa a szokásos adagolását. Ha több mint 12 óra telt el a Viread adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Viread bevételét követően több mint 1 órával a beteg hány, be kell venni egy másik adagot. Ha a Viread bevételét követően 1 óra után hány a beteg, nem szükséges egy másik adag bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem állnak rendelkezésre adatok, melyek alapján javaslatot lehetne megfogalmazni a 65 éven felüli betegek esetén alkalmazható adagokra vonatkozóan (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir a vesén keresztül választódik ki; veseműködési zavarban szenvedő betegeknél jelentősen megnő a tenofovir-expozíció.

Felnőttek

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre közepes- vagy súlyosfokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő felnőtt betegek esetén, továbbá a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó adatok enyhébb fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc) szenvedő felnőtt betegek esetén még nem kerültek kiértékelésre. Ezért a tenofovir-dizoproxilt a vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. A

dózis módosítása 33 mg/g tenofovir-dizoproxil granulátum alkalmazásával ajánlott olyan betegek esetén, akik kreatinin-clearance-e kisebb mint 50 ml/perc.

Enyhefokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 50-80 ml/perc)

Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat támasztja alá enyhefokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 245 mg tenofovir-dizoproxil napi egyszeri adását, amely 7,5 adagolókanálnyi granulátumnak felel meg.

Közepesfokú (kreatinin-clearance: 30-49 ml/perc) vagy súlyosfokú (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 33 mg/g tenofovir-dizoproxil granulátum napi adagjának módosítása javasolt az egyszeri dózis alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok modellezése alapján különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, HIV negatív és nem HBV-fertőzött betegeknél, beleértve a hemodialízisre szoruló, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket is. Ezeket a farmakokinetikai modellezési adatokat klinikai vizsgálatok nem erősítették meg. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Közepesfokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 30-49 ml/perc)

Napi egyszer 132 mg (4 adagolókanálnyi) tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátum alkalmazása javasolt.

Súlyosfokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) és hemodializált betegek

Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 20-29 ml/perc: Napi egyszer 65 mg (2 adagolókanálnyi) tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátum alkalmazása javasolt.

Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 10-19 ml/perc: Napi egyszer 33 mg (1 adagolókanálnyi) tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátum alkalmazása javasolt.

Hemodializált betegek: Minden 4 órányi hemodialízis kezelés befejezése után 16,5 mg (0,5 adagolókanálnyi) tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátum adható.

Ezeket a dózismódosítási sémákat klinikai vizsgálatok során nem erősítették meg. Ezért a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A nem hemodializált betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, adagolási javaslat nem adható.

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis beállítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha a krónikus hepatitis B-fertőzésben (egyidejű HIV-fertőzéssel vagy anélkül) szenvedő betegeknél a Viread-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb HIV-1-fertőzött gyermekek vagy krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Viread granulátumot a mellékelt adagolókanállal kell kimérni. Egy csapott adagolókanálnyi mennyiség 1 g granulátumnak felel meg, ami 33 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz. A Viread

granulátumot egy edényben, rágást nem igénylő lágy étellel, például joghurttal, almapürével vagy bébiétellel kell elkeverni. Egy csapott adagolókanálnyi granulátumhoz egy evőkanálnyi (15 ml) lágy étel szükséges. A keverék teljes mennyiségét azonnal el kell fogyasztani. A Viread granulátumot tilos folyadékban elkeverni.

A Viread-ot *per os*, naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A tenofovir-dizoproxil terápia megkezdése előtt minden HBV-fertőzött betegnek fel kell ajánlani a HIV-antitest vizsgálat elvégzését (lásd alább, *Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés*).

Hepatitis B

A beteget tájékoztatni kell arról, hogy nem bizonyított, hogy a tenofovir-dizoproxil megakadályozná a HBV szexuális kontaktus vagy vér útján való terjedését. Megfelelő óvintézkedésekre a továbbiakban is szükség van.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

- A Viread más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.
- A Viread egyidejűleg nem alkalmazható adefovir-dipivoxillal
- Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid-/nukleotid terápia

HIV-1-fertőzött betegeknél a korai stádiumban jelentkező nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be abban az esetben, ha a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer.

Vesére és csontra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Vesefunkció monitorozása

A tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt, felnőtt beteg szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismétetni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke 50 ml/perc alá, vagy a szérum foszfátszintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása is megfontolandó. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása (pl. aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirrel, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirrel vagy interleukin-2-vel). Ha a tenofovir-dizoproxil és a nephrotoxicus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

Tenofovir-dizoproxilt ritonavirral vagy kobicisztáttal megerősített proteáz inhibitorral kombinációban kapó betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a tenofovir-dizoproxil és egy megerősített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A tenofovir-dizoproxilt klinikailag nem értékelték ki olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket kaptak, amelyek ugyanazon a renális úton választódnak ki (ilyen pl. a cidofovir, amely ismert nephrotoxicus gyógyszer), beleértve a humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket. Ezen vese-transzporter fehérjék felelősek valószínűleg a tubuláris szekrécióért, továbbá a tenofovir és a cidofovir vese útján történő kiürítésében is szerepük van. Ezért együttes alkalmazás esetén, az ugyanazon a renális úton (beleértve a hOAT 1 és 3 vagy az MRP 4 transzportfehérjéket) kiválasztódó gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai megváltozhatnak. Ha lehetséges, kerülni kell ezeknek az ugyanazon a renális úton kiválasztódó gyógyszereknek az együttes alkalmazását, de ha ez elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek csökkent veseműködésű felnőtt betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc).

Felnőtt betegek, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/perc, beleértve a hemodialízis-kezelésben részesülő betegeket

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról csökkent veseműködésű betegek esetében. Ezért a tenofovir-dizoproxil csak akkor alkalmazandó, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. A közepes- vagy súlyosfokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő betegek és hemodialízist igénylő betegek esetén a gyógyszer napi adagját módosítani kell, és a veseműködést gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták.

Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknél illetve akiknek az anamnézisben csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A csontra gyakorolt és a nephrotoxicitással kapcsolatos hosszú távú hatásokat illetően jelenleg még bizonytalanság van. Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis. Ezért a kezelés előny-kockázat profiljának minden esetre, külön-külön történő, megfelelő meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálat során a proximális renális tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be, HIV-1-fertőzött 2 - <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vesefunkció monitorozása

A felnőttekhez hasonlóan, a vesefunkciós értékeket (kreatinin-clearance és a szérum foszfátszintje) a kezelés előtt fel kell mérni, illetve a kezelés ideje alatt monitorozni kell (lásd fent).

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha bármelyik, tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Amennyiben vese-rendellenességek gyanúja merül fel vagy azok kimutatásra kerülnek, nefrológushoz kell fordulni, a tenofovir-dizoproxillal történő kezelés megszakításának mérlegelése céljából. A tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

Itt is a felnőttekre vonatkozó ajánlások érvényesek (lásd fentebb).

Vesekárosodás

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A tenofovir-dizoproxil kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani annál a gyermekgyógyászati betegnél, akiknél a tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontra gyakorolt hatások

A Viread a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai jelenleg bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a gyermekgyógyászati betegeknél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Májbetegségek

Májtranszplantált betegek esetében biztonságossági és hatásossági adatok nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adatok korlátozottak olyan HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akik dekompenzált májbetegségben szenvednek, és

akiknek a Child-Pugh-Turcotte-pontszáma (CPT-pontszám) > 9. Az ilyen betegek esetén magasabb a súlyos, májat vagy vesét érintő mellékhatások kialakulásának a kockázata. Ezért a hepatobiliaris és renalis paramétereket ebben a betegpopulációban szorosan monitorozni kell.

A hepatitis exacerbatiói

Fellobbanások a kezelés során: Aránylag gyakori a krónikus hepatitis B spontán exacerbatiója, amelyet a szérum GPT-érték átmeneti emelkedése jellemez. Az antivirális terápia kezdete után egyes betegeknél a szérum GPT-szint megemelkedhet (lásd 4.8 pont). Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérum GPT-szint emelkedése általában nem jár együtt a szérum bilirubin-koncentráció növekedésével vagy decompensatio hepatis-szal. Cirrhosisban szenvedő betegeknél a hepatitis exacerbatióját követően nagyobb a decompensatio hepatis veszélye, ezért őket kezelésük során fokozott figyelemmel kell követni.

Fellobbanások a kezelés megszakítása után: A hepatitis akut exacerbatiójáról számoltak be olyan betegek esetében is, akik megszakították a hepatitis B-kezelést. A kezelés után fellépő exacerbatiók általában a HBV DNS-szintjének emelkedésével járnak együtt, és az esetek nagy része úgy tűnik, magától gyógyul. Beszámoltak azonban súlyos, köztük halálos kimenetelű exacerbatiókról is. A májfunkciót a hepatitis B-kezelés megszakítását követően rendszeres időközönként, klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal, legalább 6 hónapon keresztül monitorozni kell. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B-kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbatiója decompensatio hepatishez vezethet.

A máj betegségeinek súlyosbodásai dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél különösen súlyosak, és néha halálos kimenetelűek is lehetnek.

Egyidejű hepatitis C vagy D fertőzés: Egyidejűleg hepatitis C vagy D vírussal fertőzött betegek esetében nem állnak rendelkezésre a tenofovir hatásosságára vonatkozó adatok.

Egyidejű HIV-1 és hepatitis B-fertőzés: A HIV-rezisztencia kialakulásának kockázata miatt a tenofovir-dizoproxil csak megfelelő antiretrovirális kombinációs kezelés részeként alkalmazható együttes HIV/HBV-fertőzés esetén. A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az GPT-szint tenofovir-kezelés alatti emelkedése a HBV clearance velejárója lehet, lásd feljebb az *A hepatitis exacerbatiói c.* részt.

Együttes alkalmazása bizonyos hepatitis C vírus elleni antivirális szerekkel

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV kezelési sémával alkalmazták egyidejűleg. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni a ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és tenofovir-dizoproxil plusz valamely megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor (pl. atazanavir vagy darunavir) egyidejű alkalmazásához társuló kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar fokozott kockázatával rendelkező betegek esetében. A tenofovir-dizoproxil- és ledipasvir/szofoszbuvir-, szofoszbuvir/velpataszvir- vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir-kezelést plusz megerősített hatású HIV proteáz-inhibitor egyidejűleg kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Idősek

A tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, a tenofovir-dizoproxil alkalmazása idős betegeknél fokozott óvatosságot igényel.

A Viread granulátum mannitot tartalmaz, amelynek enyhe hashajtó hatása lehet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit és a tenofovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Viread más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerrel egyidejűleg nem alkalmazható.

A Viread nem alkalmazható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 2. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy a hOAT 1, hOAT 3 vagy MRP 4 transzportfehérjéken keresztül zajló aktív tubuláris szekrécióban kompetíciót jelentő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a tenofovir-dizoproxil nephrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Mivel a takrolimusz befolyásolhatja a veseműködést, tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt.

Egyéb interakciók

A tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 2. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔”; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi).

2. táblázat: Kölcsönhatások a tenofovir-dizoproxil és más gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz-inhibitorok		
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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nincs számottevő hatása a lopinavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nincs számottevő hatása a darunavir/ritonavir farmakokinetikai paramétereire. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést fokozott figyelemmel kell követni (lásd 4.4 pont).
NRTI-k		
Didanozin	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.
Adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	A tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együtt adefovir-dipivoxillal (lásd 4.4 pont).
Entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazás esetén a tenofovir-dizoproxil és az entekavir között nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Szofoszbuvir: 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%	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: 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>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpataszvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz egyidejű alkalmazása mellett a velpataszvir plazmakoncentrációjának csökkenése várható. A szofoszbuvir/velpataszvirnek efavirenz tartalmú kezelési sémákkal egyidőben történő alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} -, és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: 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>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: 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>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC-, C _{max} - és C _{min} -változás	A 245 mg tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: 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} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Együttes alkalmazás esetén nem alakult ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a tenofovir-dizoproxil és az alábbi gyógyszerek között: emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, szakvinavir (ritonavirral megerősített hatású), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimusz vagy a hormonális fogamzásgátló norgesztimát/etinil-ösztadiol.

A tenofovir-dizoproxilt étkezés közben kell bevenni, mivel az étel fokozza a tenofovir biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

A szakirodalom adatai alapján a tenofovir-dizoproxil expozíció a terhesség harmadik trimeszterében csökkenti a HBV-fertőzés anyáról újszülöttre való átvitelének kockázatát, ha az anya tenofovir-dizoproxilt, az újszülött pedig hepatitis B immunglobulint és hepatitis B elleni védőoltást kap.

Három kontrollós klinikai vizsgálatban 327 krónikus HBV-fertőzésben szenvedő terhes nőnél alkalmaztak tenofovir-dizoproxilt (245 mg) napi egyszer, a 28-32. gesztációs héttől kezdve a szülést követő 1-2 hónapig; az anyák és az újszülöttek utánkövetése a szülés után 12 hónapig tartott. Ezen adatok alapján nem merült fel biztonságossági szignál.

Szoptatás

Általánosságban elmondható, hogy egy hepatitis B-ben szenvedő anya akkor szoptathatja gyermekét, ha a hepatitis B megelőzése érdekében az újszülöttet születésekor megfelelő módon kezelik.

A tenofovir nagyon kis mértékben választódik ki a humán anyatejbe, és a csecsemőket az anyatejen keresztül érő expozíció elhanyagolható. Bár a hosszú távú adatok korlátozottak, nem számoltak be mellékhatásokról szoptatott csecsemőknél, így a HBV-vel fertőzött, tenofovir-dizoproxil alkalmazó anyák szoptathatnak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt hatásainak tekintetében. Állatkísérletek nem igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1 és hepatitis B: Tenofovir-dizoproxil kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Vireadot kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

HIV-1: A tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális hatóanyag együttes alkalmazása esetén a betegek körülbelül harmadánál várható mellékhatások megjelenése. Ezek általában enyhe vagy mérsékelt emésztőrendszeri panaszokban nyilvánulnak meg. A tenofovir-dizoproxillal kezelt felnőtt betegek mintegy 1%-a szakította meg a kezelést emésztőrendszeri panaszok miatt.

Hepatitis B: A tenofovir-dizoproxil alkalmazása esetén a betegek körülbelül negyedénél várható mellékhatások megjelenése, amelyek többsége enyhe. A HBV-fertőzött betegekkal elvégzett klinikai vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil hatására leggyakrabban előforduló mellékhatás a hányinger (5,4%) volt.

A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be kezelés alatt álló betegek, illetve olyan betegek esetén, akik megszakították a hepatitis B-kezelést (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A tenofovir-dizoproxil mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokon alapul. A 3. táblázat az összes mellékhatást tartalmazza.

HIV-1 klinikai vizsgálatok: A mellékhatások HIV-1 klinikai vizsgálatok adataiból származó felmérése két vizsgálat tapasztalatain alapul, melyekben összesen 653, korábban már kezelt, felnőtt beteg 24 hétig tenofovir-dizoproxil (n = 443) vagy placebót (n = 210) kapott, mindkét esetben egyéb antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva. Ezen kívül kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálatot is végeztek, melyben összesen 600, korábban nem kezelt, felnőtt beteg vett részt, akik 144 hétig lamivudin és efavirenzzel kombinált 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 299) vagy sztavudint (n = 301) kaptak.

Hepatitis B klinikai vizsgálatok: A HBV klinikai vizsgálatok adataiból a mellékhatásokat elsősorban két kettős vak, összehasonlító, kontrollos vizsgálat során mérték fel, amelyekben 641, krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt beteg 48 hétig napi 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést (n = 426) vagy napi 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 215) kapott. A 384 héten át folytatott kezelés során megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profiljában leírtakkal. Tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a kezdeti, a kezelés első 4 hete után jelentkező, körülbelül -4,9 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -3,9 ml/perc/1,73 m² (az MDRD [*modification of diet in renal disease*] képlet alapján) csökkenést követően a veseműködés kiindulási értékéhez viszonyított, éves csökkenési üteme -1,41 ml/perc (a Cockcroft-Gault-képlet alapján), illetve -0,74 ml/perc/1,73 m² (az MDRD-képlet alapján) volt évente.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: A tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilját dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében egy olyan kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat (GS-US-174-0108) során értékelték, amelyben a felnőtt betegek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt (n = 45) vagy entekavirt (n = 22) kaptak.

A tenofovir-dizoproxil terápiás karon a betegek 7%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos esemény miatt, a betegek 9%-ánál tapasztalták a szérum kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedését vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérum foszfátszintet a 48 hét alatt. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar között. A 168. hét után a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 16%-ánál (7/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 4%-ánál (2/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 14%-ánál (3/22) észleltek tolerálhatósági kudarcot. A szérum kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es igazolt növekedését, illetve a < 2 mg/dl-es igazolt szérum foszfátszintet a tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportban a betegek 13%-ánál (6/45), az entekavir-csoportban pedig a betegek 9%-ánál (2/22) észlelték.

A 168. héten a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek e populációjában a halálozási arány 13% (6/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 11% (5/45) az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxil-csoportban és 14% (3/22) az entekavir-csoportban. A hepatocellularis carcinoma aránya 18% (8/45) volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, 7% (3/45) az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportban és 9% (2/22) az entekavir-csoportban.

Magasabb kiindulási CPT-pontszámmal rendelkező betegek esetében magasabb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Lamivudin-rezisztens krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegek: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil okozta új mellékhatást abban a randomizált, kettős vak vizsgálatban (GS-US-174-0121), melynek során 280, lamivudin-rezisztens beteg kapott tenofovir-dizoproxilt (n = 141) vagy emtricitabint/tenofovir-dizoproxilt (n = 139) 240 héten keresztül.

A kezeléssel feltételezhetően összefüggésbe hozható (legalábbis lehetséges) mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

3. táblázat: A tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ¹
Nem gyakori:	hypokalaemia ¹
Ritka:	tejsavas acidózis

Gyakoriság	Tenofovir-dizoproxil
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	szédülés
Gyakori:	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	hasi fájdalom, haspuffadás, flatulentia
Nem gyakori:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzaminázszint
Ritka:	hepaticus steatosis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütések
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkeznek és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1, 2} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	emelkedett kreatininszint, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ² , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia
Gyakori:	fáradtság

¹ Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

² Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatal követő ellenőrzés során azonosították, de randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között nem figyelték meg. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg, a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között a tenofovir-dizoproxil-expozíciónak kitett összes beteg száma alapján (n = 7319).

³ Ennek a mellékhatásnak a gyakoriságát TDF-fel kezelt, HBV-fertőzött betegek bevonásával végzett, különböző klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok alapján becsülték meg. Lásd 4.4 és 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

HIV-1 és hepatitis B:

Vesekárosodás

Mivel a Viread vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renális tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismert tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

HIV-1:

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B:

A hepatitis exacerbatiója a kezelés alatt

Nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült betegeken végzett vizsgálatokban a kezelés során az GPT-szintnek a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó emelkedése a tenofovir-dizoproxil kezelt betegek 2,6%-ánál fordult elő. Az GPT-szint emelkedések megjelenésig eltelt medián időtartam 8 hét volt. A kezelés folytatására az GPT-szint emelkedések rendeződtek. Az esetek nagy részében az GPT-szint emelkedés a vírusterhelés $\geq 2 \log_{10}$ kópia/ml csökkenésével járt együtt, amely megelőzte, vagy együtt járt az GPT-szint emelkedésével. A kezelés során javasolt a májműködés időszakos monitorozása (lásd 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

HBV-fertőzött betegeknél a HBV-kezelés megszakítása után a hepatitis exacerbatiójának klinikai és laboratóriumi bizonyítékai jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

HIV-1

A mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat) alapul, amelyet 184, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati (2 és < 18 éves kor közötti) beteg bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlító készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálatok során észlelteekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során a tenofovir-dizoproxilt kapó (medián tenofovir-dizoproxil expozíció: 331 hét) 89 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 8 beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Krónikus hepatitis B

A mellékhatások felmérése egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0115) alapul, amelyet 106, krónikus hepatitis B-ben szenvedő (12 és < 18 éves) serdülőkorú beteg bevonásával végeztek, akik 72 héten keresztül 245 mg tenofovir-dizoproxil (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak, és egy randomizált vizsgálaton (GS-US-174-0144-es vizsgálat), amelyben 89 krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteg (2– <12 éves korú) kapott tenofovir-dizoproxil-kezelést (n=60) vagy placebót (n=29) 48 héten át. A tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesült serdülőkorú betegeknek megfigyelt mellékhatások megfeleltek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatainak során tapasztaltaknak (lásd *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* a 4.8 pontban és az 5.1 pontot).

HBV-fertőzött 2– <18 éves korú gyermekgyógyászati betegeknek a BMD csökkenését észlelték. A tenofovir-dizoproxil kapó betegeknek észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapóknak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Idősek

A tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknek nem vizsgálták. Mivel idős betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idős betegek tenofovir-dizoproxil-kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt a vesekárosodásban szenvedő, Vireaddal kezelt felnőtt betegeknek (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). A tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 és 5.3 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A tenofovir hemodialízis útján távolítható el; a tenofovir hemodialízis clearance középértéke (median) 134 ml/perc. Ezidáig nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A tenofovir-dizoproxil-fumarát a tenofovir-dizoproxil *prodrug* fumarátsója. A tenofovir-dizoproxil felszívódik és a tenofovir nevű aktív hatóanyaggá alakul, amely egy nukleozid monofoszfát (nukleotid) analóg. Ezután konstitutívan expresszálódó sejtenzimek az aktív metabolitá, tenofovir-difoszfátá, egy obligát láncterminátorrá alakítják. A tenofovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje a vér aktivált perifériás mononukleáris sejteiben 10 óra, míg a nyugvó sejtekben 50 óra. A tenofovir-

difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt és a HBV polimerázt, úgy, hogy az enzim természetes dezoxiribonukleotid szubsztrátjával verseng a bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS lánc terminációt idéz elő. A tenofovir-difoszfát az α -, β - és γ -sejtpolimerázok gyenge inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban 300 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációig a tenofovir szintén nem befolyásolta a mitokondriális DNS szintézist vagy a tejsavtermelést.

HIV-re vonatkozó adatok

HIV antivirális aktivitás in vitro: A laboratóriumi vad HIV-1_{III_B} törzsek 50%-os gátlásához szükséges tenofovir koncentráció (EC_{50}) a lymphoid sejtvonal sejteiben 1-6 $\mu\text{mol/l}$, míg a perifériális vér mononukleáris sejteiből priméren izolált B altípusú HIV-1 sejtekben 1,1 $\mu\text{mol/l}$. A tenofovir szintén aktív az A, C, D, E, F, G és O HIV-1 altípusokkal szemben, továbbá a HIV_{BaL}-lel szemben a primér monocita/makrofág sejtekben. *In vitro* körülmények között a tenofovir aktív a HIV-2-vel (az MT-4 sejtekben az EC_{50} értéke 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

Rezisztencia: *In vitro* és egyes betegekből (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság) olyan HIV-1 törzseket tenyésztettek ki, amelyek érzékenysége csökkent a tenofoviral szemben és a reverz transzkriptáz K65R mutációját hordozzák. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó törzsek jelentek meg (lásd 4.4 pont). Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami a tenofoviral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Korábban kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg a 245 mg tenofovir-dizoproxil nukleozid-inhibitorokra rezisztens HIV-1 vírustörzsekre gyakorolt anti-HIV aktivitását. Az eredmények azt mutatják, hogy az olyan betegek, akiknél három vagy több, M41L vagy L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin-analóggal összefüggésbe hozható HIV-mutáció (TAM) jelent meg, csökkent választ mutattak a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil hatását korábban már kezelt és korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött felnőttekre 48, illetve 144 hetes vizsgálatokon keresztül mutatták be.

A GS-99-907 klinikai vizsgálatban 550, korábban már kezelt felnőtt beteg kapott 24 hétig placebót, illetve 245 mg-os tenofovir-dizoproxilt. A CD4 sejttség kezdeti értéke átlagban 427 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS plazmakoncentráció kezdeti értéke átlagban 3,4 \log_{10} kópia/ml (a betegek 78%-ánál a virális terhelés < 5000 kópia/ml) volt. A korábbi HIV-ellenes kezelés átlagos időtartama 5,4 év volt. A kezelés kezdetekor 253 betegből izolált HIV genotípus vizsgálat szerint a betegek 94%-ánál nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 58%-ánál proteáz inhibitorral, míg 48%-ánál nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral összefüggésbe hozható rezisztens HIV-1 mutációt mutattak ki.

A 24. héten a kezdeti értékekhez képest, és az időtényezővel súlyozva, a HIV-1 RNS plazmakoncentráció (DAVG_{24}) a placebóval kezelt csoportban átlagban -0,03 \log_{10} kópia/ml-rel, míg a 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél -0,61 \log_{10} kópia/ml-rel változott ($p < 0,0001$). Statisztikailag jelentős különbséget a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil javára a CD4 sejttségben mutattak ki: a 24. héten, a kezdeti CD4 mennyiséghez viszonyítva és az időtényezővel súlyozva a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél a CD4 sejttség változás átlagban +13 sejt/ mm^3 , míg a placebóval kezelt csoportnál -11 sejt/ mm^3 volt ($p = 0,0008$). A tenofovir-dizoproxil által kiváltott antivirális hatás 48 héten át fennmaradt (DAVG_{48} érték: -0,57 \log_{10} kópia/ml; a HIV-1 RNS koncentráció a betegek 41%-ánál csökkent 400 kópia/ml alá, míg a betegek 18%-ánál 50 kópia/ml alatti értékekre csökkent). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek közül nyolcnál (2%) az első 48 hétben K65R mutáció jelent meg.

A GS-99-903-as klinikai vizsgálat 144-hetes, kettős vak, aktív kontrollos fázisa alapján értékelték a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil hatásosságát és gyógyszerbiztonságát a sztavudinhoz képest. Mindkét esetben lamivudinnal és efavirenzzel kombinálva kapták a korábban még nem kezelt HIV-fertőzött felnőtt betegek a kezelést. A CD4 sejttség kezdetben átlag 279 sejt/ mm^3 , míg a HIV-1 RNS

plazmakoncentráció kezdetben átlag 4,91 log₁₀ kópia/ml volt; a betegek 19%-a szimptomatikus HIV-1-fertőzésben, míg 18%-a AIDS-ben szenvedett. A betegeket a kezdeti HIV-1 RNS mennyiség és CD4 sejtszám alapján csoportosították. A betegek 43%-ánál a kezdeti virális terhelés > 100 000 kópia/ml, a 39%-ánál pedig a CD4 sejtszám < 200 sejt/ml volt.

Intent to treat analízis szerint (a hiányzó adatokat, illetve az antiretrovirális terápia (ART) megváltoztatását sikertelenségként értékelve) a kezelés 48. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek 80%-ánál, illetve 76%-ánál, míg a sztavudinnal kezeltek csoportban ezeket az értékeket a betegek 84%-ánál, illetve 80%-ánál jelezték. A kezelés 144. hetében a HIV-1 RNS koncentráció 400 kópia/ml, illetve 50 kópia/ml alá csökkent a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek 71%-ánál, illetve 68%-ánál, míg a sztavudinnal kezeltek csoportban ezeket az értékeket a betegek 64%-ánál, illetve 63%-ánál jelezték.

A 48. héten a HIV-1 RNS plazmakoncentráció, valamint a CD4 sejtek számának a kezdeti értékekhez viszonyított átlagos változása hasonló volt a két kezeltek csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezeltek csoport: -3,09 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: +169 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezeltek csoport: +167 CD4 sejt/mm³). A kezelés 144. hetében a kezdeti értékekhez viszonyított változás továbbra is hasonló maradt a két kezeltek csoportban (a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: -3,07 log₁₀ RNS kópia/ml, a sztavudinnal kezeltek csoport: -3,03 log₁₀ RNS kópia/ml; a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoport: +263 CD4 sejt/mm³, a sztavudinnal kezeltek csoport: +283 CD4 sejt/mm³). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil klinikai hatása a HIV-1 RNS és CD4 sejtszám kezdeti szintjétől függetlenül kiegyensúlyozottnak bizonyult.

A tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban enyhén nagyobb arányban (2,7%) fordult elő K65R mutáció az aktív kontroll csoporthoz (0,7%) viszonyítva. Az efavirenzzel vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia minden esetben a K65R mutáció megjelenése előtt vagy azzal egyidejűleg alakult ki. Nyolc betegben jelent meg a HIV K65R mutációja a 245 mg-os tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban, ebből 7 eset a kezelés első 48 hete során jelentkezett, míg az utolsó a 96. héten. További K65R mutáció megjelenését a 144. hétig nem figyeltek meg. A tenofovir-dizoproxilal kezeltek csoportban egy betegnél alakult ki a vírusban K70E-szubsztitúció. Sem a genotípus, sem a fenotípus vizsgálatok nem mutattak ki másmilyen mechanizmuson alapuló tenofovir-rezisztenciát.

HBV-re vonatkozó adatok

HBV antivirális aktivitás in vitro: A tenofovir *in vitro*, HBV-vel szembeni antivirális aktivitását a HepG2 2.2.15 sejtvonalon vizsgálták. A tenofovir EC₅₀-értéke a 0,14 és 1,5 μmol/l tartományba esett, a CC₅₀ (50%-os citotoxikus koncentráció) >100 μmol/l értékeket mutatott.

Rezisztencia: Nem azonosítottak tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható HBV mutációkat (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság). Sejteken végzett tesztekben a lamivudin- és telbivudin-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtV173L-, rtL180M- és rtM204I/V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,7-szeres és 3,4-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az entekavir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- és rtM250V-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 0,6-szeres és 6,9-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható rtA181V- és rtN236T-mutációkat expresszáló HBV-törzsek a vad típusú vírushoz viszonyítva 2,9-szeres és 10-szeres közötti érzékenységet mutattak a tenofovirra. Az rtA181T-mutációt hordozó vírusok érzékenyek maradtak a tenofovirra, a vad típusúhoz viszonyítva 1,5-szeres EC₅₀ értékkel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tenofovir-dizoproxil előnyös hatásának kimutatása kompenzált és dekompenzált betegség esetében felnőtt, HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, krónikus hepatitis B betegek, virológiai, biokémiai és szerológiai válaszreakcióin alapul. A kezeltek betegek közé olyanok tartoztak, akik korábban nem részesültek kezelésben, akik korábban lamivudin-kezelésben részesültek, akik korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben részesültek, valamint akik a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-

és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt hordoztak. Kompenzált betegek esetében a szövettani válaszreakció alapján is igazolták az előnyös hatást.

Kompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a kezelés 48. hetében szerzett tapasztalatok (GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok)

Az alábbi, 4. táblázat kompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegeknél a tenofovir-dizoproxil és az adefovir-dipivoxil hatását összehasonlító két, randomizált, fázis-III, kettős vak klinikai vizsgálat 48 héten át gyűjtött eredményeit tartalmazza. A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatot 266 (randomizált és kezelt) HBeAg-pozitív beteg, míg a GS-US-174-0102 vizsgálatot 375 (randomizált és kezelt) HBeAg-negatív, HBe-antitest pozitív beteg bevonásával végezték.

A tenofovir-dizoproxil mindkét vizsgálatban szignifikánsan jobb eredményt mutatott az adefovir-dipivoxilhoz képest az elsődleges hatásossági végpontot jelentő teljes választ tekintve (definíció: HBV DNS-szint < 400 kópia/ml és legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékben a „*Knodell fibrosis*” érték romlása nélkül). A 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a < 400 kópia/ml HBV DNS-szintet mutató betegek szignifikánsan magasabb arányával járt még együtt, a 10 mg adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva. Szövettani válaszreakciót tekintve a 48. héten mindkét kezelés hasonló eredményt adott (definíció: legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékében a fibrózis romlása nélkül) (lásd 4. táblázat, alább).

A GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál észlelték az GPT-szint normalizálódását és a HBsAg eltűnését a 48. héten, mint az adefovir-dipivoxil csoportba tartozó betegeknél (lásd alább, 4. táblázat).

4. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív betegeknél a 48. héten

Paraméter	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Teljes válasz (%)^a	71*	49	67*	12
Szövettan				
Szövettani válasz (%) ^b	72	69	74	68
A HBV DNS kiindulási értékhez képesti csökkenésének középértéke^c (log ₁₀ kópia/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	93*	63	76*	13
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	76	77	68*	54
Szerológia (%)				
HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	n.é.	n.é.	22/21	18/18
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Az adefovir-dipivoxilhoz viszonyított p-érték < 0,05.

^a Teljes válaszreakció definíciója: HBV DNS szint < 400 kópia/ml, legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékben a „*Knodell fibrosis*” érték romlása nélkül.

^b Legalább 2 pontos javulás a „*Knodell-féle necroinflammatoricus*” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c A HBV DNS-szint kiindulási értékhez képesti csökkenés középértéke csupán a kiindulási HB DNS-szint és a mérőmódszer detektálási szintje közötti különbséget mutatja.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

n.é. = nem értelmezhető.

A tenofovir-dizoproxil az adefovir-dipivoxil-kezeléshez viszonyítva a nem kimutatható HBV DNS-szintű (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas Taqman HBV mérés kimutatási határértéke) betegek jelentősen magasabb arányával társul, (GS-US-174-0102 vizsgálat: 91%, illetve 56% és GS-US-174-0103 vizsgálat: 69%, illetve 9%).

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatok eredményeinek összesítése alapján a tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció összehasonlítható volt a nukleozid-kezelésben előzetesen részesült (n = 51) és nukleozid-kezelésben előzetesen nem részesült (n = 375) betegek, valamint a kezelés kezdetén normális GPT-szintű (n = 21) és a normálistól eltérő GPT-szintű (n = 405) betegek esetén. Ötvenegy, előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegből 49 korábban lamivudin-kezelésben részesült. Az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 73%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 69%-ánál a kezeléssel teljes válaszreakció volt elérhető; az előzetesen nukleozid-kezelésben részesült betegek 90%-ánál és az előzetesen nukleozid-kezelésben nem részesült betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV DNS szuppresszió volt elérhető. A kezelés kezdetekor normális GPT-szintet mutató betegek 100%-ánál, valamint a kezelés kezdetekor a normálistól eltérő GPT-szintet mutató betegek 88%-ánál < 400 kópia/ml HBV DNS szuppresszió volt elérhető.

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 vizsgálatok 48. hete után szerzett tapasztalatok

A GS-US-174-0102 és GS-US-174-0103 klinikai vizsgálatokban a 48 héten át kettős vak (245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 10 mg adefovir-dipivoxil) kezelésben részesülő betegeknél a kezelés megszakítása nélkül nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelésre váltottak. A GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatokban a betegek 77%-a, illetve 61%-a folytatta a vizsgálatot a 384 héten keresztül. A folyamatos tenofovir-dizoproxil-kezelés a 96., 144., 192., 240., 288. és 384. héten egyaránt fenntartotta a virális szuppressziót, valamint a biokémiai és szerológiai válaszreakciókat (lásd 5. és 6. táblázat, alább).

5. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-negatív betegeknél a nyílt elrendezésű kezeléssel vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125					
Hét	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 DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Szerológia (%) HBeAg eltűnése/ szerokonverzió HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 1/1 ⁿ	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0	n. é. 0/0 ^k	n. é. 1/1 ⁿ	n. é. 1/1 ⁿ

^a A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^h 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k E csoport egyik betege először a 240. heti vizit alkalmával vált HBsAg-negatívvá, és folytatta a vizsgálatot az adatok

lezárásáig. Ugyanakkor a vizsgálati alanyból a HBsAg eltűnését végül a következő viziten igazolták.

^l 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^m 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ A közölt számadatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

n.é. = nem értelmezhető.

6. táblázat: Hatásossági paraméterek kompenzált HBeAg-pozitív betegeknél a nyílt elrendezésű kezeléssel vizsgálat 96., 144., 192., 240., 288. és 384. hetében

Paraméter ^a	174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Váltás adefovir-dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90					
Hét	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 DNS (%) < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
GPT (%) Normalizálódott GPT-érték ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Szerológia (%)												
HBeAg eltűnése/ szerokonverzió	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg eltűnése/ szerokonverzió	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 A hosszú távú evaluációs (LTE; long term evaluation) algoritmus (LTE-elemzés) alapján: A nevezőbe kerültek azok a betegek, akik a klinikai vizsgálatot a 384. hét előtt bármikor, a protokollban meghatározott végpont elérése miatt abbahagyták, és azok is, akik a 384. hetet befejezték.

^b 48 héten át kettős vak, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^c 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 48 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d Az GPT normalizáció elemzésében figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknek GPT-szintje a kezelés kezdetekor a normálérték felső határa felett volt.

^e 48 héten át kettős vak, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^f 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 96 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^g A közölt számadatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-ITT) kapott kumulatív százalékos értékek, felhasználva azon adatokat is, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^h 48 héten át kettős vak, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁱ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 144 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^j 48 héten át kettős vak, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^k 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^l A közölt számadatok a Kaplan–Meier-féle elemzéssel (KM-tenofovir-dizoproxil) kapott kumulatív százalékos értékek, nem felhasználva azon adatokat, amelyeket akkor kaptak, amikor az emtricitabint hozzáadták a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezeléshez.

^m 48 héten át kettős vak, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

ⁿ 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 240 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^o 48 héten át kettős vak, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^p 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd 336 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

A kezdeti és a 240. hét párosított összehasonlításából származó májbiopsziás adatok a GS-US-174-0102 és a GS-US-174-0103 vizsgálatban maradt 489 betegből 331-nél álltak rendelkezésre a vizsgálat 240. hetében (lásd 7. táblázat, alább). A vizsgálat kezdetén cirrhosisban nem szenvedő betegek 95%-ának (225/237), és a vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő betegek 99%-ának (93/94) a fibrózisban vagy nem volt változás, vagy („*Ishak fibrosis*” érték) javulása. A vizsgálat kezdetén cirrhosisban szenvedő 94 beteg közül („*Ishak fibrosis*” érték: 5-6) a betegek 26%-ánál (24) nem tapasztaltak változást az „*Ishak fibrosis*” értékben, és a betegek 72%-ánál (68) észlelték a cirrhosis regresszióját a 240. hétre, amely az „*Ishak fibrosis*” érték legalább 2 pontos csökkenésével járt.

7. táblázat: Szövettani válasz (%) kompenzált HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív vizsgálati alanyokban a 240. héten, a vizsgálat kezdetéhez viszonyítva

	174-0102 klinikai vizsgálat (HBeAg-negatív)		174-0103 klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250 ^c	Váltás adefovir- dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176 ^c	Váltás adefovir- dipivoxil 10 mg-ról tenofovir-dizoproxil 245 mg-ra n = 90 ^d
Szövettani válasz ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a A szövettani elemzésben figyelembe vett betegcsoport csak azokat a betegeket tartalmazta, akiknél a 240. hétre rendelkezésre álltak májbiopsziás adatok (ha hiányzott, akkor a beteget kizárták az elemzésből). Az emtricitabin hozzáadása utáni válasz esetén kizárták a betegeket (összesen 17 vizsgálati alany a két vizsgálatban).

^b Legalább 2 pontos javulás a „Knodell-féle necroinflammatoricus” értékében a fibrózis romlása nélkül.

^c 48 héten át kettős vak, majd legfeljebb 192 hét nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

^d 48 héten át kettős vak adefovir-dipivoxil-, majd legfeljebb 192 héten át nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil-kezelés.

Egyidejűleg HIV-fertőzésben szenvedő, és előzetesen lamivudinnal kezelt betegek esetén szerzett tapasztalat

Randomizált, 48-hetes, kettős vak, kontrolllos, 245 mg tenofovir-dizoproxil-kezelést alkalmazó klinikai vizsgálatban, amelyet egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, előzetesen lamivudinnal kezelt felnőtt betegek bevonásával végeztek (ACTG 5127 klinikai vizsgálat), a tenofovir-karba randomizált betegek átlagos szérumban HBV DNS szintje a vizsgálat kezdetén 9,45 log₁₀ kópia/ml volt (n = 27). Azoknál a betegeknél, akikről rendelkezésre állnak a 48. héten mért adatok (n = 18), a 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés a szérumban HBV DNS-szint értékének a kiindulási értékhez viszonyított átlagosan 5,74 log₁₀ kópia/ml csökkenésével járt együtt. Továbbá, a betegek 61%-a normál GPT-szintet mutatott a 48. héten.

Tapasztalat perzisztens vírusreplikációt mutató betegek esetén (GS-US-174-0106 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil, illetve a 245 mg tenofovir-dizoproxil és 200 mg emtricitabin-kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban (GS-US-174-0106) értékelték, olyan HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív felnőtt betegek bevonásával, akik perzisztens virémiában szenvedtek (HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml), miközben több mint 24 hete 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelést kaptak. A vizsgálat kezdetén a tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 57%-a, míg az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba randomizált betegek 60%-a részesült előzetes lamivudin-kezelésben. Összességében a vizsgálat 24. hetében a tenofovir-dizoproxil-kezelés a betegek 66%-ában (35/53) eredményezett < 400 kópia/ml (< 69 NE/ml) HBV DNS-szintet, szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 69%-ával (36/52) (p = 0,672). Továbbá, a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 55%-ának (29/53) volt nem kimutatható HBV DNS-szintje (< 169 kópia/ml [< 29 NE/ml]; a Roche Cobas TaqMan HBV mérés kimutatási határértéke), szemben az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek 60%-ával (31/52) (p = 0,504). A kezelési csoportok összehasonlítását a 24. hét után nehéz értelmezni, mert a vizsgálatot végzőknek lehetőségük volt a kezelés nyílt elrendezésben adott emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezeléssel történő intenzifikálására. Kizárólag HBV-fertőzött betegeknél az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal folytatott kettős kezelés előnyeit és kockázatait értékelő hosszú távú vizsgálatok még folyamatban vannak.

Tapasztalat dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a 48. héten (GS-US-174-0108 vizsgálat)

A GS-US-174-0108 vizsgálat egy olyan randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos vizsgálat, amely a tenofovir-dizoproxil (n = 45), az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil (n = 45), valamint az entekavir (n = 22) biztonságosságát és hatásosságát értékeli dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében. A tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában, a betegek átlagos CPT-pontszáma 7,2, az átlagos HBV DNS-szintje 5,8 log₁₀ kópia/ml, míg az átlagos kiindulási szérumban GPT-szintje 61 E/l volt. A betegek 42%-a (19/45) részesült korábban legalább 6 hónapig lamivudin-kezelésben, a betegek 20%-a (9/45) részesült korábban adefovir-dipivoxil-kezelésben, és 45-ből 9 betegnél (20%) észleltek a vizsgálat megkezdésekor lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutációt. Az összetett elsődleges biztonságossági végpontok közé tartozott a kezelés mellékhatás miatt történő

abbahagyása, a szérumban kreatininszintjének $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt növekedése, illetve a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumban foszfátszint.

A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport esetén a ≤ 9 CPT-pontszámú betegek 74%-a (29/39), illetve az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelési csoport 94%-a (33/35) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 48-hetes kezelés után.

Mindent összevetve, az ebből a vizsgálatból származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy bármilyen határozott következtetést lehessen levonni az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil, illetve a tenofovir-dizoproxil összehasonlítása kapcsán (lásd 8. táblázat, alább).

8. táblázat: Biztonságossági és hatásossági paraméterek dekompenzált betegek esetében a 48. héten

Paraméter	174-0108 klinikai vizsgálat		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg vagy 1 mg) n = 22
Tolerálhatósági kudarc (a vizsgálati készítmény végleges abbahagyása a kezelés során jelentkező mellékhatás miatt) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
A kiindulási értékhez képest a szérumban kreatininszint $\geq 0,5$ mg/dl-es, igazolt emelkedése vagy a < 2 mg/dl-es, igazolt szérumban foszfátszint n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) < 400 kópia/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
GPT n (%) Normális GPT-szint	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
A kiindulási értékhez képest a CPT-pontszám ≥ 2 pontos csökkenése n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Átlagos eltérés a kiindulási CPT-pontszámhoz képest	-0,8	-0,9	-1,3
Átlagos eltérés a kiindulási MELD-pontszámhoz képest	-1,8	-2,3	-2,6

^a A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 0,622.

^b A kombinált tenofovirt tartalmazó karok és az entekavir-kar összehasonlításából származó p-érték = 1,000.

A GS-US-174-0108 vizsgálat során a 48. hét után szerzett tapasztalatok

Egy elemzés során, melyben a kezelést megszakító/más kezelésre áttérő vizsgálati alanyokat kudarcnak tekintették (noncompleter/switch = failure analysis), a tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 50%-a (21/42), az emtricitabin + tenofovir-dizoproxilt szedő vizsgálati alanyok 76%-a (28/37), az entekavirt szedő vizsgálati alanyoknak pedig 52%-a (11/21) ért el HBV DNS < 400 kópia/ml szintet a 168. hétre.

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegekkel 240 hét elteltével szerzett tapasztalat (GS-US-174-0121 vizsgálat)

A 245 mg tenofovir-dizoproxil hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálat (GS-US-174-0121) során, virémiában szenvedő (HBV DNS ≥ 1000 NE/ml), HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő, és lamivudin-rezisztencia genotípusos bizonyítékával (rtM204I/V +/- rtL180M) rendelkező betegeknél (n = 280) értékelték. A vizsgálat kezdetén csak öt betegnél voltak adefovir-rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk. A tenofovir-dizoproxil-karra 141, az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra pedig 139 felnőtt vizsgálati alanyt randomizáltak. A vizsgálat kezdetén a demográfiai adatok hasonlóak voltak a két kezelési karon: kiinduláskor a vizsgálati alanyok 52,5%-a volt HBeAg-negatív, míg 47,5%-a volt HBeAg-pozitív, az átlagos HBV DNS-szint 6,5 log₁₀ kópia/ml, az átlagos GPT-szint pedig 79 E/l volt.

240 hétnyi kezelés után a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 141 vizsgálati alany közül 117-nek (83%) volt a HBV DNS-értéke 400 kópia/ml alatt, és 79 vizsgálati alanyból 51-nél (65%) normalizálódott az GPT-érték. 240 hétnyi kezelés után az emtricitabin plusz tenofovir-dizoproxillal kezelt 139 vizsgálati alanyból 115-nél (83%) volt a HBV DNS-érték 400 kópia/ml alatt, és 83 vizsgálati alanyból 59-nél (71%) normalizálódott az GPT-érték. A 240 hét során a tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 65, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 16-nál (25%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 65 vizsgálati alanyból 8-nál (12%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A 240 hét során az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált 68, HBeAg-pozitív vizsgálati alany közül 13-nál (19%) észlelték a HBeAg eltűnését, míg a 68 vizsgálati alanyból 7-nél (10%) tapasztaltak anti-HBe szerokonverziót. A tenofovir-dizoproxil-karra randomizált vizsgálati alanyok közül két vizsgálati alanynál tapasztalták a HBsAg eltűnését a 240. hétre, anti-HBs szerokonverziót azonban nem. Az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-karra randomizált alanyok közül 5 vizsgálati alanynál észlelték a HBsAg eltűnését, és az 5 vizsgálati alany közül 2 vizsgálati alanynál tapasztaltak anti-HBs szerokonverziót.

Klinikai rezisztencia

426 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 250) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 176) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráz genotípusos változásait a kiinduláshoz képest, akiket kezdetben a kettős vak, tenofovir-dizoproxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 39), a 96. (n = 24), a 144. (n = 6), a 192. (n = 5), a 240. (n = 4), a 288. (n = 6) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

215 HBeAg-negatív (GS-US-174-0102, n = 125) és HBeAg-pozitív (GS-US-174-0103, n = 90) olyan beteg esetén értékelték ki a HBV polimeráznak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított genotípusos változásait, akiket kezdetben a kettős vak, adefovir-dipivoxil-kezelésre randomizáltak, majd a kezelést nyílt elrendezésű vizsgálat során tenofovir-dizoproxilra váltották. Azok a genotípus vizsgálatok, amelyeket minden olyan betegnél elvégeztek, akiknek a tenofovir-dizoproxil monoterápia alatt a 48. (n = 16), a 96. (n = 5), a 144. (n = 1), a 192. (n = 2), a 240. (n = 1), a 288. (n = 1) és a 384. héten (n = 2) > 400 kópia/ml volt a HBV DNS szintjük, azt mutatták, hogy nem alakultak ki a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk.

A GS-US-174-0108 vizsgálatban 45 beteg (melyből 9 betegnél lamivudin- és/vagy adefovir-dipivoxil-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 168 héten keresztül. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó, genotípusra vonatkozó adatok 6 beteg esetében álltak rendelkezésre 8 olyan beteg közül, akiknek a HBV DNS-szintjük > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár. A 48. hét után a tenofovir-dizoproxil karon 5 vizsgálati alanynál végeztek genotípus vizsgálatot. Egy vizsgálati alanynál sem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

A GS-US-174-0121 vizsgálatban 141, a vizsgálat megkezdésekor lamivudin-rezisztenciát okozó szubsztitúcióval rendelkező beteg kapott legfeljebb 240 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt. Összesítve 4 olyan beteg volt, akinél viraemiás epizódot (HBV DNS-szint > 400 kópia/ml) tapasztaltak a tenofovir-dizoproxil kezelés utolsó időpontjában. A kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumok párosított összehasonlításából származó szekvenciaadatok a 4 beteg közül 2-nél álltak rendelkezésre. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati (GS-US-174-0115) vizsgálatban 52 beteg (melyből 6 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben vak elrendezésben tenofovir-dizoproxilt legfeljebb 72 héten keresztül, és ezután 52-ből 51 beteg tért át nyílt elrendezésű vizsgálatban tenofovir-dizoproxil kezelésre (tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV DNS-szintje a 48. héten (n = 6), a 72. héten (n = 5), a 96. héten (n = 4), a 144. héten (n = 2) és a 192. héten (n = 3) > 400 kópia/ml volt. Ötvennégy beteg (akik közül 2 betegnél lamivudin-rezisztenciát okozó mutáció állt fenn a vizsgálat megkezdésekor) kapott kezdetben placebokezelést vak elrendezésben 72 hétig, és 54-ből 52 beteg folytatta tenofovir-dizoproxillal (PLB-tenofovir-dizoproxil csoport). A genotípus kiértékelését minden olyan betegnél elvégezték ebben a csoportban, akiknek a HBV DNS-szintje a 96. héten (n = 17), a 144. héten (n = 7) és a 192. héten (n = 8) > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban nem azonosítottak olyan aminosav-szubsztitúciót, amely tenofovir-dizoproxillal szembeni rezisztenciával jár.

Egy gyermekgyógyászati vizsgálatban (GS-US-174-0144) párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 10 beteg közül 9 betegnél azoknál, akik a vak vizsgálat részeként tenofovir-dizoproxilt kaptak, és náluk a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt a 48. héten. Párosított kiindulási és kezelés alatti HBV-izolátumokból származó genotípusos adatok álltak rendelkezésre 16 betegből 12 betegnél a 96. héten, 6 betegből 4 betegnél a 144. héten és 4 betegből 4 betegnél a 192. héten azoknál is, akiket a vak vizsgálat részeként adott tenofovir-dizoproxilról nyílt elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilra (TDF-TDF csoport) vagy placebóról tenofovir-dizoproxilra (PLB-TDF csoport) állítottak át legalább 48 hetes vak kezelés után, és ezeknél a betegeknek a plazma HBV-DNS-szint > 400 kópia/ml volt. Ezekben az izolátumokban a tenofovir-dizoproxil rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúciókat nem azonosítottak a 48., 96. 144. és 192. hétig.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebo-csoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebo-csoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve

zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxilal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxilal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxilal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Krónikus hepatitis B: A GS-US-174-0115 vizsgálatban 106, HBeAg-negatív és HBeAg-pozitív, 12 és < 18 éves, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek (HBV DNS-szint $\geq 10^5$ kópia/ml, emelkedett szérum GPT-szint [a normálérték felső határának ≥ 2 -szerese] vagy a kórtörténetben az elmúlt 24 hónapban előforduló emelkedett szérum GPT-szint) 245 mg tenofovir-dizoproxilt (n = 52) vagy placebót (n = 54) kaptak legfeljebb 72 héten keresztül. A betegek korábban nem részesülhettek tenofovir-dizoproxil-kezelésben, de kaphattak interferon alapú terápiát (> 6 hónappal a szűrés megelőzően) vagy bármilyen más, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó, *per os* anti-HBV nukleozid-/nukleotidkezelést (> 16 héttel a szűrés megelőzően). A 72. héten a tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegei összesen 88%-ának (46/52) és a placebo csoport betegei 0%-ának (0/54) volt a HBV DNS-szintje < 400 kópia/ml. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoport betegeinek 74%-ánál (26/35) normalizálódott az GPT-szint a 72. hétre, szemben a placebo csoport betegeinek 31%-os (13/42) értékével. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válaszreakció hasonló volt a nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült (n = 20) és részesült (n = 32) betegeknél, beleértve a lamivudinrezisztens betegeket (n = 6) is. A nukleozid-/nukleotidkezelésben nem részesült betegek 95%-a, a nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült betegek 84%-a és a lamivudinrezisztens betegek 83%-a érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A 32, nukleozid-/nukleotidkezelésben részesült beteg közül 31-et korábban már kezeltek lamivudinnal. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek (HBV DNS $\geq 10^5$ kópia/ml, szérum GPT-szint a normálérték felső határának > 1,5-szerese) 96%-a (27/28), míg a placebo csoportban lévő hasonló betegek 0%-a (0/32) érte el a < 400 kópia/ml-es HBV DNS-szintet a 72. hétre. A tenofovir-dizoproxil kezelési csoportban lévő, immunológiai szempontból aktív betegek 75%-ánál (21/28) volt normális az GPT-szint a 72. héten, míg a placebo csoport hasonló betegénél ez az érték 34% (11/32) volt.

72 hétnyi vak elrendezésű, randomizált kezelés után minden egyes beteg átválthatott nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A 72. hét után a virológiai szuppresszió fennmaradt azoknál a betegeknek, akik tenofovir-dizoproxilt kaptak először kettős vak, majd pedig nyílt elrendezésben (tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoport). A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek 86,5%-ánál (45/52) volt a HBV DNS < 400 kópia/ml a 192. héten. Azok között, akik a kettős vak időszakban placebót kaptak, a HBV DNS < 400 kópia/ml értékű betegek aránya meredeken emelkedett a nyílt elrendezésű tenofovir-dizoproxil kezelésre való áttérés után (PLB-tenofovir-dizoproxil csoport): a PLB-tenofovir-dizoproxil csoportban a betegek 74,1%-a (40/54) rendelkezett HBV DNS < 400 kópia/ml értékkel a 192. héten. A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil csoportban a 192. héten a normalizálódott GPT-értékű betegek aránya 75,8% (25/33) volt a kiinduláskor HBeAg-pozitív alanyok között, és 100,0% (2/2) volt a kiinduláskor HBeAg-negatív alanyok között. A tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil és a PLB-tenofovir-dizoproxil csoportban a betegek hasonló százaléka (37,5%, illetve 41,7%) ért el anti-HBe szerokonverziót a 192. hétig.

A GS-US-174-0115 vizsgálatból származó csontsűrűsége (BMD) vonatkozó adatokat a 9. táblázat foglalja össze:

9. táblázat: Csontsűrűség kiértékelése a kiinduláskor, a 72. héten és a 192. héten

	Kiindulás		72. hét		192. hét	
	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil	PLB-tenofovir-dizoproxil
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	1,9% (1 beteg)	0%	3,8% (2 beteg)	3,7% (2 beteg)
Teljes test csontsűrűségének legalább 6%-os csökkenése ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 beteg)
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = nem alkalmazható

^aBMD Z-pontszámok nincsenek korrigálva testmagasság és testtömeg szerint

^bElsődleges biztonságossági végpont a 72. hétig

A GS-US-174-0144 vizsgálatban 89 HBeAg-negatív és -pozitív 2– <12 éves korú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget kezeltek 6,5 mg/ttkg tenofovir-dizoproxillal, maximum 245 mg-os dózissal (n = 60) vagy placebóval (n = 29) naponta egyszer 48 héten át. Az alanyoknak nem szabadott korábban tenofovir-dizoproxil kezelést kapniuk, HBV-DNS-értékük >10⁵ kópia/ml (~ 4,2 log₁₀)

NE/ml) és GPT-értékük a normál felső határértéke (ULN) >1,5-szerese volt a szűrésnél. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelési csoportban lévő betegek 77%-ának (46 a 60-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 7%-ának (2 a 29-ből) volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV-DNS-értéke. A tenofovir-dizoproxil-csoportban lévő betegek hatvanhat százalékának (38 az 58-ból) volt a 48. héten normalizált GPT-értéke, míg a placebo csoportban ez 15% (4 a 27-ből) volt. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil csoportban lévő betegek 25%-a (14 az 56-ból) és a placebo csoportban lévő betegek 24%-a (7 a 29-ből) ért el HBeAg szerokonverziót.

A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz összehasonlítható volt a kezelésben még nem részesült, és a korábban már kezelt betegeknél, a kezelésben még nem részesült betegek 76%-a (38/50) és a korábban már kezelt alanyok 80%-a (8/10) a 48. héten elérte a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A tenofovir-dizoproxil-kezelésre adott válasz hasonló volt azoknál az alanyoknál is, akik HBeAg-negatívak voltak, mint azoknál, akik a HBeAg-pozitívak voltak a kiindulásnál, azaz 77% (43/56) HBeAg-pozitív és 75,0% (3/4) HBeAg-negatív alany érte el a 48. héten a <400 kópia/ml (69 NE/ml) HBV DNS-értéket. A HBV genotípusok eloszlása a kiindulási állapotban hasonló volt a TDF és a placebo csoportok között. Az alanyok többsége C (43,8%) vagy D (41,6%) genotípusú volt, az A és B genotípusok alacsonyabb és hasonló gyakorisággal (mindegyik 6,7%) fordultak elő. A TDF csoportba randomizált alanyok közül csak 1 volt E genotípusú a kiindulásnál. Általában a tenofovir-dizoproxil kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak az A, B, C és E genotípusoknál [az alanyok 75–100%-ának volt <400 kópia/ml (69 NE/ml) a HBV DNS értéke a 48. héten], a D genotípusú fertőzés esetében alacsonyabb (55%) válaszaránnyal.

Legalább 48 hetes vak, randomizált kezelés után minden alanyuk lehetősége volt átváltani a nyílt tenofovir-dizoproxil kezelésre a 192. hétig. A virológiai szuppresszió fennmaradt a 48. hét után azoknál a betegeknél, akik a kettős-vak elrendezésben adott tenofovir-dizoproxilt követően nyílt elrendezésben tenofovir-dizoproxilt kaptak (TDF-TDF csoport): a TDF-TDF csoportban az alanyok 83,3%-ának (50/60) a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt (69 NE/ml) a 192. héten. A kettős-vak kezelési szakasz során placebót kapó alanyok között (PLB-TDF csoport) a nyílt elrendezésben adott TDF-kezelés indítása után meredeken emelkedett azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS-szint < 400 kópia/ml volt: a PLB-TDF csoportban 62,1% (18/29) volt azoknak az aránya, akiknél a HBV-DNS szintje < 400 kópia/ml volt a 192. héten. A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban a normalizálódott GPT-értékekkel rendelkezők aránya a 192. héten 79,3%, illetve 59,3% volt (központi laboratóriumi kritériumok alapján). A TDF-TDF és a PLB-TDF csoportokban az alanyok hasonló arányainál (33,9%, illetve 34,5%) tapasztaltak HBeAg szerokonverziót a 192. hétig. HBsAg szerokonverziót egyik kezelési csoportban sem tapasztaltak a 192. hétig. A TDF-TDF csoportban a tenofovir-dizoproxilra adott kezelési válasz az A, B és C genotípus esetében is fennmaradt (80–100%) a 192. hétig. A 192. héten a D genotípussal fertőzötteknél alacsonyabb válaszarány (77%) volt megfigyelhető, de javulás következett be a 48. heti eredményhez (55%) képest.

A GS-US-174-0115-ös vizsgálatból származó csontsűrűségi (BMD) adatokat a 10. táblázat foglalja össze:

10. táblázat: A csontsűrűség értékelése a kiinduláskor, a 48. és a 192. héten

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF
Ágyéki gerinc átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Ágyéki gerinc átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,5 (0,661)	0,21 (0,812)
Teljes test átlagos (SD) BMD Z-pontszáma	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	Kiindulás		48. hét		192. hét	
	TDF	PLB	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF
Teljes test átlagos (SD) változása a kiindulási BMD Z-pontszámhoz képest	n.a.	n.a.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Ágyéki gerinc csontsűrűség 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Teljes test csontsűrűsége kiindulástól számított, 4%-ot elérő vagy meghaladó csökkenésének kumulatív incidenciája ^a	n.a.	n.a.	6,7%	0%	6,7%	0%
Ágyéki gerinc csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Teljes test csontsűrűségének átlagos %-os növekedése	n.a.	n.a.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.a. = nincs adat

^aA 48 hetet követően egyetlen alany sem mutatott 4%-ot elérő vagy meghaladó csontsűrűség csökkenést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viread vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV és krónikus hepatitis B esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tenofovir-dizoproxil vízben oldódó észter *prodrug*, amely *in vivo* körülmények között gyorsan tenofovorrá és formaldehiddé alakul át.

A tenofovir intracellulárisan tenofovir monofoszfáttá és az aktív komponenssé, tenofovir-difoszfáttá alakul át.

Felszívódás

A tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva HIV-fertőzött betegeken gyorsan felszívódik és tenofovorrá alakul át. A HIV-fertőzött betegeknél többszörös tenofovir-dizoproxil adagok étkezés közben való alkalmazása esetén az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke 326 (36,6%) ng/ml, az AUC 3324 (41,2%) ng·óra/ml, míg a C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml volt. Az éhgyomorra bevett tenofovir szérumszintje egy órán belül éri el a maximális szintet, és két órán belül akkor, ha táplálékkal veszik be. Éhgyomorra bevéve a tenofovir-dizoproxilt a tenofovir orális biohasznosulása körülbelül 25%-ra becsülhető. A tenofovir-dizoproxil zsírszintű étellel való bevétel növelte az orális biohasznosulást: a tenofovir AUC értéke körülbelül 40%-kal, míg C_{max} értéke körülbelül 14%-kal növekedett. Azoknál a betegeknél, akik az első tenofovir-dizoproxil dózist étkezés után vették be, a C_{max} középértéke a szérumban 213-375 ng/ml között volt. Mindemellett a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen, ha a tenofovir-dizoproxilt könnyebben emészthető étellel vették be.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a tenofovir egyensúlyi állapotban mért eloszlási volumenét körülbelül 800 ml/ttkg-ra becsülték. A tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően a tenofovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és bélszövetekben található (preklinikai vizsgálatok eredményei alapján). *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a 0,01-25 µg/ml-es tenofovir koncentráció tartományban kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem a CYP450 enzimrendszer szubsztrátja. Ezen kívül, az *in vivo* tenofovir koncentrációknál jóval (akár 300-szor) magasabb koncentrációk esetén sem gátolja a tenofovir a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil 100 µmol/l-es koncentrációban nem befolyásolja a CYP450 izoformákat; kivételt képez a CYP1A1/2, melynek esetében a CYP1A1/2 szubsztrát anyagcseréjének csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg. Figyelembe véve az említett eredményeket, kicsi a valószínűsége, hogy a tenofovir-dizoproxil és a CYP450 által metabolizált gyógyszerek között klinikailag jelentős kölcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és egy aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. Az össz tenofovir clearance-et körülbelül 230 ml/óra/ttkg-ra (vagyis körülbelül 300 ml/perc-re) becsülték. A renális clearance-et körülbelül 160 ml/óra/ttkg-ra (körülbelül 210 ml/perc-re) becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció igen jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir terminális felezési ideje körülbelül 12-18 óra.

A vizsgálatok szerint a tenofovir aktív tubuláris kiválasztásának útvonala a humán szerves anion transzporter 1 és 3 (hOAT) által végzett proximális tubulussejtekbe történő felvétel és a multidrug resistant protein 4 (MRP 4) által a vizeletbe végzett szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A 75-600 mg-os tartományban a tenofovir farmakokinetikája nem függ a tenofovir-dizoproxil dóziséjától. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a készítmény ismételt adása, a dózis nagyságától függetlenül.

Kor

Idősek (65 éves kor felett) esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Nem

Nőkön végzett vizsgálatokból nyert korlátozott számú adat a tenofovir farmakokinetikájáról nem utal jelentősebb különbségre a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A farmakokinetikát specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

HIV-1: A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikájának kiértékelését 8, HIV-1-fertőzött, ≥ 35 kg testsúlyú serdülőkorú (12 - < 18 éves kor közötti) beteg és 23, HIV-1-fertőzött, 2 - <12 éves gyermek bevonásával végezték (lásd alább a 10. táblázatot). A 245 mg tenofovir-dizoproxilt vagy legfeljebb 245 mg adagig 6,5 mg/testsúlykg tenofovir-dizoproxilt naponta szájon át kapó gyermekgyógyászati betegek tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxilt naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

11. táblázat: A tenofovir átlagos (\pm SD) farmakokinetikai paraméterei gyermekgyógyászati betegeknél, korcsoportonkénti bontásban

Adag és gyógyszerforma	245 mg filmtabletta 12 - <18 év (n = 8)	6,5 mg/ttkg granulátum 2 - <12 év (n = 23)
C_{max} (mikrogramm/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC _{tau} (mikrogramm×óra/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Krónikus hepatitis B: A HBV-fertőzött, 245 mg tenofovir-dizoproxil naponta szájon át kapó (12 és < 18 éves életkorú) serdülőkorú betegek dinamikus egyensúlyi tenofovir-expozíciója hasonló volt a 245 mg tenofovir-dizoproxil naponta egyszer kapó felnőttek esetében elért expozícióhoz.

A tenofovir-expozíció HBV-fertőzött, 2 – <12 éves, a tenofovir-dizoproxil 6,5 mg/ttkg-os (tableta vagy granulátum) napi dózisát kapó gyermekgyógyászati betegeknek a legfeljebb 245 mg-os dóziséig hasonlított a HIV-1-fertőzött, 2– <12 éves gyermekgyógyászati betegeknél elért expozícióhoz, akik a napi egyszeri tenofovir-dizoproxil-dózist kapták, legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil-dóziséig.

2 évesnél fiatalabb gyerekek esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 40, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV- és nem HBV-fertőzött felnőtt beteg esetében határozták meg 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri alkalmazását követően. A vizsgált személyeket a kreatinin-clearance felnőtt alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/perc; enyhefokú vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/perc; közepesfokú vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/perc; súlyosfokú vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/perc). Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir expozíció az egészséges veseműködésű (CrCl > 80 ml/perc) személyeknél mért 2185 (12%) ng×óra/ml-rel szemben az enyhefokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×óra/ml, közepesfokú vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×óra/ml, súlyosfokú vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×óra/ml volt.

Különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV- és nem HBV-fertőzött felnőtt vizsgálati alanyok egyszeri dózisa vonatkozó farmakokinetikai adatainak farmakokinetikai modellezését használták a különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyok adagjára és adagolási intervallumára vonatkozó ajánlások meghatározására (lásd 4.2 pont).

Napi egyszeri, 132, 65, illetve 33 mg tenofovir-dizoproxil granulátum javasolt olyan felnőtt betegek számára, akiknek a számított kreatinin-clearance-e (CrCl) 30-49 ml/perc, 20-29 ml/perc, illetve 10-19 ml/perc. Bár a várakozások szerint ezek az adagok nem fogják pontosan reprodukálni a tenofovir farmakokinetikai profilját, amelyet a 245 mg tenofovir-dizoproxil filmtablettát szedő, normális vesefunkciójú betegnél észleltek, de vélhetőleg ez tükrözi a legjobban a vesekárosodásban szenvedő betegek előny-kockázat egyensúlyát.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) (CrCl < 10 ml/perc), hemodialízisre szoruló személyek esetében, a hemodialízis kezelés befejezését követően adott 16,5 mg-os tenofovir-dizoproxil adag az előrejelzések szerint korlátozza a tenofovir szisztémás felhalmozódását annyira, hogy az expozíciós szint körülbelül 2-szerese lesz a normális vesefunkciójú, 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettát szedő betegek expozíciójával összehasonlítva. Ez az adagolásra vonatkozó ajánlás egyensúlyt teremt a gyógyszer felhalmozódásának korlátozása, és aközött, hogy a dózisintervallum során elégséges legyen a tenofovir koncentrációja olyan völgykoncentráció mellett, amelyet 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettát szedő, normális vesefunkciójú betegek esetében észleltek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait olyan nem hemodializált betegeken, akiknél a kreatinin-clearance < 10 ml/perc, illetve akik végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek és peritoneális, vagy más típusú dialízissel kezelnek.

Nem vizsgálták a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknel. Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lehessen adni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem HIV- és nem HBV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknel egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg jelentősen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknel a személyeknel nincs szükség a dózis beállítására. Az átlagos (% variancia hányados) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknel mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknel mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepesfokú májkárosodásban szenvedőknél 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyosfokú májkárosodásban szenvedőknél 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

Intracelluláris farmakokinetika

A tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér nem proliferáló mononukleáris sejtjeiben körülbelül 50 óra, míg a fitohemagglutininnal stimulált perifériás vér mononukleáris sejtjeiben körülbelül 10 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérum foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmoknál) és csökkent csontsűrűség (BMD) (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknel észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Környezeti kockázatértékelés (ERA)

A tenofovir-dizoproxil hatóanyag és annak fő bomlástermékei tartósan megmaradnak a környezetben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Etil-cellulóz (E462)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Mannit (E421)
Szilícium-dioxid (E551)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 60 g granulátumot és adagolókanalat tartalmazó tartályban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 123 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

123 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta.
30 db tabletta.

90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.
90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/004 30 db filmtabletta.
EU/1/01/200/005 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viread 123 mg [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[Csak a külső csomagoláson]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 163 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

163 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta.
30 db tabletta.

90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.
90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/006 30 db filmtabletta.
EU/1/01/200/007 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viread 163 mg [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[Csak a külső csomagoláson]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 204 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

204 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta.
30 db tabletta.

90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.
90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/008 30 db filmtabletta.
EU/1/01/200/009 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viread 204 mg [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[Csak a külső csomagoláson]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 245 mg filmtabletta
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta.
30 db tabletta.

90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.
90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/001 30 db filmtabletta.
EU/1/01/200/002 90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viread 245 mg [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[Csak a külső csomagoláson]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viread 33 mg/g granulátum
tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Adagolókanalanként 1 g granulátum, amely 33 mg tenofovir-dizoproxilt (fumarát formájában) tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 g granulátum.

A mellékelt adagolókanállal használatos.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/200/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viread granulátum [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

[Csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Viread 123 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a gyermek kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag a gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekéjéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viread szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vireadot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viread hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amelyet HIV- vagy HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy úgynevezett *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV-ben *reverz transzkriptáz*, hepatitisz B-ben *DNS-polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírus szaporodásához. A HIV-fertőzés kezelésére a Vireadot mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Viread 123 mg tablettát a HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.

A Viread 123 mg tablettát gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél,**
- **akiknek a testtömege legalább 17 kg, de 22 kg-nál kisebb,**
- **akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**

A Viread 123 mg tablettát krónikus hepatitisz B kezelésére is szolgál, ami egy HBV-vel való fertőzés (hepatitisz B vírus).

A Viread 123 mg tablettát gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél;**
- **akiknek a testtömege legalább 17 kg, de kevesebb mint 22 kg.**

Gyermekeének nem kell HIV betegnek lennie ahhoz, hogy HBV-fertőzésre Viread-kezelést kapjon.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Viread szedése alatt is kialakulhatnak gyermekénél fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat. Gyermeke továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Viread szedése előtt

Ne adja a Vireadot

- **Ha gyermeke allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik gyermekére, **azonnal értesítse a gyermek kezelőorvosát és ne adja a Vireadot.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- HIV-ben a Viread 123 mg tableta csak olyan **gyermekek** kezelésére alkalmas, **akiket korábban már kezeltek** más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.
- Annak megállapítására, hogy a Viread 123 mg tableta megfelelő-e a gyermek számára, **ellenőrizze gyermeke életkorát és testtömegét.** Lásd a „Gyermekek és serdülők” pontot.

A Viread nem csökkenti a HBV átadásának kockázatát szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés során. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében továbbra is óvintézkedéseket kell tennie.

A Viread adása előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Vireadot nem szabad veseproblémában szenvedő gyermekeknek adni. A kezelés ideje alatt a Viread hatással lehet gyermeke veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, gyermeke kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet gyermeke veseműködésének felmérése céljából. A gyermek kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végeztethet gyermeke veseműködésének ellenőrzése céljából.

A Vireadot általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a gyermeke veséjét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Viread* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, a gyermek kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja gyermeke veseműködését.

- **Ha gyermeke csontritkulásban (osteoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje gyermeke kezelőorvosával.

- **Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B-vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövödményeknek. Ha gyermeke hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg a gyermeke számára legjobb kezelést. Ha a gyermek kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a gyermek májműködésének ellenőrzésére.
- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha gyermekének előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Viread szedésének elkezdésekor fertőzések és gyulladásos tünetek jelentkezhetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy gyermeke szervezetének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint gyermeke elkezdte szedni a Vireadot. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak miután gyermeke elkezdte szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel gyermekénél, azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Gyermekek és serdülők

A Viread 123 mg tablettát **csak az alábbi esetekben alkalmazható:**

- **HIV-1-fertőzött, legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek a testtömege legalább 17 kg, de 22 kg-nál kisebb, akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
- **HBV-fertőzött, legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek a testtömege legalább 17 kg, de 22 kg-nál kisebb.**

A Viread 123 mg tablettát **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **Nem alkalmazható** 17 kg-nál kisebb vagy 22 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél. Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke testtömege a megengedett tartományon kívül esik.
- **Nem alkalmazható** 6 év alatti, illetve 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „Hogyan kell szedni a Vireadot?”.

Egyéb gyógyszerek és a Viread

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- **Ne hagyja abba** a gyermeke kezelőorvosa által a Viread-kezelés megkezdésekor előírt **HIV elleni gyógyszerek szedését**, ha a gyermeknek mind HBV-, mind HIV-fertőzése van.
- **Ne adja a Vireadot**, ha gyermeke már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne adja egyszerre a Vireadot adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról, ha gyermeke olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják a veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),
 - amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
 - foszkarnet, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
 - interleukin-2 (rák kezelésére),
 - adefovir-dipivoxil (HBV kezelésre),
 - takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
 - nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Viread és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Gyermeke kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy kezelje-e gyermekét tenofovir és didanozin kombinációjával.
 - **Fontos, hogy szintén tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról**, ha gyermeke ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

A Viread egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Vireadot étellel adja be (például valamelyik étkezéskor vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke** a terhessége ideje alatt **Vireadot szedett**, gyermeke kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse a csecsemő fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt olyan gyógyszert szedett, mint a Viread (NRTI), a vírus elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha gyermeke HBV-fertőzésben szenved, és csecsemője a születésekor kapott kezelést a hepatitisz B átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy gyermeke szoptathat, előbb azonban beszéljen gyermeke kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött anyáknak, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha gyermeke szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viread szédülést okozhat. Amennyiben a Viread alkalmazása során gyermeke szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Viread laktózt tartalmaz

A Viread adása előtt tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát. Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Viread nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vireadot?

A gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekek, akiknek a testtömege legalább 17 kg, de 22 kg-nál kisebb:**
napi 1 tablettát étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Gyermeke kezelőorvosa nyomon fogja követni gyermeke testtömegét.

Gyermeke mindig a kezelőorvos által javasolt adagot kell bevennie. Így biztosítható a gyógyszer teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak a gyermek kezelőorvosának utasítására változtassa meg.

Gyermeke kezelőorvosa HIV-re a Vireadot más antiretrovirális gyógyszerrel együtt fogja felírni.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha gyermeke az előírtól több Vireadot vett be

Amennyiben gyermeke véletlenül túl sok Viread tablettát vett be, akkor gyermekénél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért gyermeke kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy gyermeke mit vett be.

Ha gyermeke elfelejtette bevenni a Vireadot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Viread adagot sem. Ha gyermeke elmulasztja egy adag bevételét, derítsék ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva **12 óránál kevesebb idő telt el**, gyermeke vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

- **Ha 12 óránál több idő telt el**, azóta, hogy gyermekének be kellett volna vennie a gyógyszert, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben adja be a következő adagot. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben gyermeke hányt a Viread bevételétől számított egy órán belül, adjon be gyermekének egy másik tablettát. Gyermeke nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Viread bevétele után lett rosszul.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Viread szedését

Gyermeke tilos megszakítania a Viread szedését orvosa tanácsa nélkül. A Viread-kezelés megszakítása csökkentheti a gyermek kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben gyermekének hepatitisz B- vagy együtt HIV- és hepatitisz B-fertőzése is van (együttes fertőzés), nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Viread-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélne gyermeke kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Viread-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitisz fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezte után akár hónapokig szükség lehet gyermekénél további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitiszük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg gyermeke orvosával mielőtt gyermeke bármilyen okból abbahagyná a Viread szedését, különösen akkor, ha gyermeke mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket gyermeke a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon gyermeke orvosához abban az esetben is, ha gyermeke újból elkezdí szedni a Viread tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen gyermeke kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés,
 - álmoság,
 - hányinger, hányás és hasfájás.

→ Ha úgy gondolja, hogy gyermekének **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe gyermeke kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- gyermeke **vizeletének megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

→ **Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike gyermekénél esetleg fellépett, beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fokozott bélgázképződés, csonttömegvesztés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét

- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vese-csatornák hámsajtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1 000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viread?

- **A készítmény hatóanyaga** a tenofovir. A Viread filmtablettánként 123 mg tenofovir-dizoproxil tartalmaz (fumarát formájában).
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz (E 460), hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát (E 572), amelyek a tabletták magját alkotják, továbbá laktóz-monohidrát, hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171) és glicerin-triacetát (E 1518), amelyek a tabletták filmbevonatát alkotják. Lásd a 2. pontot, „A Viread laktózt tartalmaz”.

Milyen a Viread külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Viread 123 mg filmtabletta fehér, háromszögletű, 8,5 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „150” mélynyomással. A 123 mg-os Viread filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 tartály, tartályonként 30 filmtablettát és 3 tartály, tartályonként 30 filmtablettát tartalmazó külső doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Viread 163 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a gyermek kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag a gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekéjéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viread szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vireadot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viread hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amelyet HIV- vagy HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy úgynevezett *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV-ben *reverz transzkriptáz*, hepatitisz B-ben *DNS-polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírus szaporodásához. A HIV-fertőzés kezelésére a Vireadot mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Viread 163 mg tablettát a HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.

A Viread 163 mg tablettát gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél,**
- **akiknek a testtömege legalább 22 kg, de 28 kg-nál kisebb,**
- **akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**

A Viread 163 mg tablettát krónikus hepatitisz B kezelésére is szolgál, ami egy HBV-vel való fertőzés (hepatitisz B vírus).

A Viread 163 mg tablettát gyermekeknél való alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél;**
- **akiknek a testtömege legalább 22 kg, de kevesebb, mint 28 kg.**

Gyermekének nem kell HIV betegnek lennie ahhoz, hogy HBV-fertőzésre Viread-kezelést kapjon.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Viread szedése alatt is kialakulhatnak gyermekénél fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel

járhat. Gyermeke továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Viread szedése előtt

Ne adja a Vireadot

- **Ha gyermeke allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik gyermekére, **azonnal értesítse a gyermek kezelőorvosát és ne adja a Vireadot.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- HIV-ben a Viread 163 mg tableta csak olyan **gyermekek** kezelésére alkalmas, **akiket korábban már kezeltek** más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.
- Annak megállapítására, hogy a Viread 163 mg tableta megfelelő-e a gyermek számára, **ellenőrizze gyermeke életkorát és testtömegét.** Lásd a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A Viread nem csökkenti a HBV átadásának kockázatát a szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés során. Beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

A Viread adása előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Vireadot nem szabad veseproblémában szenvedő gyermekeknek adni. A kezelés ideje alatt a Viread hatással lehet gyermeke veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, gyermeke kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet gyermeke veseműködésének felmérése céljából. A gyermek kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végeztethet gyermeke veseműködésének ellenőrzése céljából.

A Vireadot általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a gyermeke veséjét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Viread* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, a gyermek kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja gyermeke veseműködését.

- **Ha gyermeke csontritkulásban (osztoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxilal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje gyermeke kezelőorvosával.

- **Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B-vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövödményeknek. Ha gyermeke hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg a gyermeke számára legjobb kezelést. Ha a gyermek kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a gyermek májműködésének ellenőrzésére.
- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha gyermekének előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Viread szedésének elkezdésekor fertőzések és gyulladással járó tünetek jelentkezhetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy gyermeke szervezetének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint gyermeke elkezdte szedni a Vireadot. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak miután gyermeke elkezdte szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel gyermekénél, azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Gyermekek és serdülők

A Viread 163 mg tablettát **csak az alábbi esetekben alkalmazható:**

- **HIV-1-fertőzött, legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek a testtömege legalább 22 kg, de 28 kg-nál kisebb, akiket korábban már kezelték más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak**
- **HBV-fertőzött, legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek testtömege legalább 22 kg, de kevesebb mint 28 kg.**

A Viread 163 mg tablettát **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **Nem alkalmazható** 22 kg-nál kisebb vagy 28 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél. Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke testtömege a megengedett tartományon kívül esik.
- **Nem alkalmazható** 6 év alatti, illetve 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „*Hogyan kell szedni a Vireadot?*”.

Egyéb gyógyszerek és a Viread

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- **Ne hagyja abba** a gyermeke kezelőorvosa által a Viread-kezelés megkezdésekor előírt **HIV elleni gyógyszerek szedését**, ha a gyermeknek mind HBV-, mind HIV-fertőzése van.
- **Ne adja a Vireadot**, ha gyermeke már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne adja egyszerre a Vireadot adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról, ha gyermeke olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják a veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),
 - amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
 - foszkarnet, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
 - interleukin-2 (rák kezelésére),
 - adefovir-dipivoxil (HBV kezelésre),
 - takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
 - nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Viread és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Gyermeke kezelőorvosa alaposan meg fogja fogja fontolni, hogy kezelje-e gyermekét tenofovir és didanozin kombinációjával.
 - **Fontos, hogy szintén tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról**, ha gyermeke ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

A Viread egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Vireadot étellel adja be (például valamelyik étkezéskor vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke** a terhessége ideje alatt **Vireadot szedett**, gyermeke kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse a csecsemő fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt olyan gyógyszert szedett, mint a Viread (NRTI), a vírus elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha gyermeke HBV-fertőzésben szenved, és csecsemője a születésekor kapott kezelést a hepatitis B átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy gyermeke szoptathat, előbb azonban beszéljen gyermeke kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött anyáknak, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha gyermeke szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viread szédülést okozhat. Amennyiben a Viread alkalmazása során gyermeke szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Viread laktózt tartalmaz

A Viread adása előtt tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát. Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Viread nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vireadot?

A gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekek, akiknek a testtömege legalább 22 kg, de 28 kg-nál kisebb:**
napi 1 tableta étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Gyermeke kezelőorvosa nyomon fogja követni gyermeke testtömegét.

Gyermeke mindig a kezelőorvos által javasolt adagot kell bevennie. Így biztosítható a gyógyszer teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak a gyermek kezelőorvosának utasítására változtassa meg.

Gyermeke kezelőorvosa a HIV-re a Vireadot más antiretrovirális gyógyszerrel együtt fogja felírni.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha gyermeke az előírtnál több Vireadot vett be

Amennyiben gyermeke véletlenül túl sok Viread tablettát vett be, akkor gyermekénél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért gyermeke kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy gyermeke mit vett be.

Ha gyermeke elfelejtette bevenni a Vireadot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Viread adagot sem. Ha gyermeke elmulasztja egy adag bevitelét, derítsék ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva **12 óránál kevesebb idő telt el**, gyermeke vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

- **Ha 12 óránál több idő telt el**, azóta, hogy gyermekének be kellett volna vennie a gyógyszert, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben adja be a következő adagot. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben gyermeke hányt a Viread bevétele után számított egy órán belül, adjon be gyermekének egy másik tablettát. Gyermeke nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Viread bevétele után lett rosszul.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Viread szedését

Gyermeke tilos megszakítania a Viread szedését orvosa tanácsa nélkül. A Viread-kezelés megszakítása csökkentheti a gyermek kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben gyermekének hepatitisz B- vagy együtt HIV- és hepatitisz B-fertőzése is van (együttes fertőzés), nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Viread-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélne gyermeké kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Viread-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitisz fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet gyermekénél további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitiszük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg gyermeke orvosával mielőtt gyermeke bármilyen okból abbahagyná a Viread szedését, különösen akkor, ha gyermeke mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa gyermeké kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket gyermeke a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon gyermeké orvosához abban az esetben is, ha gyermeke újból elkezd szedni a Viread tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeké kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen gyermeké kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés,
 - álmoság,
 - hányinger, hányás és hasfájás.

→ Ha úgy gondolja, hogy gyermekének **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe gyermeké kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- gyermeke **vizeletének megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

→ **Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike gyermekénél esetleg fellépett, beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fokozott bélgázképződés, csonttömegvesztés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét

- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesezsatornák hámsajtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1 000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viread?

- **A készítmény hatóanyaga** a tenofovir. A Viread filmtablettánként 163 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (fumarát formájában).
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz (E 460), hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát (E 572), amelyek a tableta magját alkotják, továbbá laktóz-monohidrát, hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171) és glicerin-triacetát (E 1518), amelyek a tableta filmbevonatát alkotják. Lásd a 2. pontot, „A Viread laktózt tartalmaz”.

Milyen a Viread külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Viread 163 mg filmtabletta fehér, kerek, 10,7 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „200” mélynyomással. A 163 mg-os Viread filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tableta védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 tartály, tartályonként 30 filmtablettát és 3 tartály, tartályonként 30 filmtablettát tartalmazó külső doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Viread 204 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a gyermek kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag a gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekéjéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viread szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vireadot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viread hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amelyet HIV- vagy HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy úgynevezett *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV-ben *reverz transzkriptáz*, hepatitisz B-ben *DNS-polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírus szaporodásához. A HIV-fertőzés kezelésére a Vireadot mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Viread 204 mg tablettát a HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.

A Viread 204 mg tablettát gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél,**
- **akiknek a testtömege legalább 28 kg, de 35 kg-nál kisebb,**
- **akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**

A Viread 204 mg tablettát krónikus hepatitisz B kezelésére is szolgál, ami egy HBV-vel való fertőzés (hepatitisz B vírus).

A Viread 204 mg tablettát gyermekeknél való alkalmazásra szolgál. Csak az alábbi esetekben alkalmazható:

- **legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél;**
- **akiknek a testtömege legalább 28 kg, de kevesebb mint 35 kg.**

Gyermekének nem kell HIV betegnek lennie ahhoz, hogy HBV-fertőzésre Viread-kezelést kapjon.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Viread szedése alatt is kialakulhatnak gyermekénél fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel

járhat. Gyermeke továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Viread szedése előtt

Ne adja a Vireadot

- **Ha gyermeke allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik gyermekére, **azonnal értesítse a gyermek kezelőorvosát és ne adja a Vireadot.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- HIV-ben a Viread 204 mg tablettát csak olyan **gyermekek** kezelésére alkalmas, **akiket korábban már kezeltek** más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.
- Annak megállapítására, hogy a Viread 204 mg tablettát megfelelő-e a gyermek számára, **ellenőrizze gyermeke életkorát és testtömegét**. Lásd a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A Viread nem csökkenti a HBV átadásának kockázatát a szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés során. Beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

A Viread adása előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Vireadot nem szabad veseproblémában szenvedő gyermekeknek adni. A kezelés ideje alatt a Viread hatással lehet gyermeke veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, gyermeke kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet gyermeke veseműködésének felmérése céljából. A gyermek kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végeztethet gyermeke veseműködésének ellenőrzése céljából.

A Vireadot általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a gyermeke veséjét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Viread* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, a gyermek kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja gyermeke veseműködését.

- **Ha gyermeke csontritkulásban (oszteoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámséjtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok

vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje gyermeke kezelőorvosával.

- **Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B-vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövödményeknek. Ha gyermeke hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg a gyermeke számára legjobb kezelést. Ha a gyermek kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a gyermek májműködésének ellenőrzésére.
- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha gyermekének előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Viread szedésének elkezdésekor fertőzések és gyulladásos tünetek jelentkezhetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy gyermeke szervezetének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint gyermeke elkezdte szedni a Vireadot. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak miután gyermeke elkezdte szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel gyermekénél, azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Gyermekek és serdülők

A Viread 204 mg tabletta **csak az alábbi esetekben alkalmazható:**

- **HIV-1-fertőzött, legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek a testtömege legalább 28 kg, de 35 kg-nál kisebb, akiket korábban már kezelték más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
- **HBV-fertőzött legalább 6 éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknek a testtömege legalább 28 kg, de kevesebb mint 35 kg.**

A Viread 204 mg tabletta **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **Nem alkalmazható** 28 kg-nál kisebb vagy 35 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél. Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke testtömege a megengedett tartományon kívül esik.
- **Nem alkalmazható** 6 év alatti, illetve 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „*Hogyan kell szedni a Vireadot?*”.

Egyéb gyógyszerek és a Viread

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- **Ne hagyja abba** a gyermeke kezelőorvosa által a Viread-kezelés megkezdésekor előírt **HIV elleni gyógyszerek szedését**, ha a gyermeknek mind HBV-, mind HIV-fertőzése van.

- **Ne adja a Vireadot**, ha gyermeke már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne adja egyszerre a Vireadot adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról, ha gyermeke olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják a veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),
 - amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
 - foszkarnet, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
 - interleukin-2 (rák kezelésére),
 - adefovir-dipivoxil (HBV kezelésre),
 - takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
 - nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Viread és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Gyermeke kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy kezelje-e gyermekét tenofovir és didanozin kombinációjával.
 - **Fontos, hogy szintén tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról**, ha gyermeke ledipaszvír/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvír vagy szofoszbuvir/velpataszvír/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

A Viread egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Vireadot étellel adja be (például valamelyik étkezéskor vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha gyermeke a terhessége ideje alatt Vireadot szedett**, gyermeke kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse a csecsemő fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt olyan gyógyszert szedett, mint a Viread (NRTI), a vírus elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha gyermeke HBV-fertőzésben szenved, és csecsemője a születésekor kapott kezelést a hepatitis B átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy gyermeke szoptathat, előbb azonban beszéljen gyermeke kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött anyáknak, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha gyermeke szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viread szédülést okozhat. Amennyiben a Viread alkalmazása során gyermeke szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Viread laktózt tartalmaz

A Viread adása előtt tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát. Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Viread nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vireadot?

A gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Legalább hat éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekek, akiknek a testtömege legalább 28 kg, de 35 kg-nál kisebb:**
napi 1 tableta étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Gyermeke kezelőorvosa nyomon fogja követni gyermeke testtömegét.

Gyermeke mindig a kezelőorvos által javasolt adagot kell bevennie. Így biztosítható a gyógyszer teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak a gyermek kezelőorvosának utasítására változtassa meg.

Gyermeke kezelőorvosa a HIV-re a Vireadot más antiretrovirális gyógyszerrel együtt fogja felírni.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha gyermeke az előírtnál több Vireadot vett be

Amennyiben gyermeke véletlenül túl sok Viread tablettát vett be, akkor gyermekénél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért gyermeke kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy gyermeke mit vett be.

Ha gyermeke elfelejtette bevenni a Vireadot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Viread adagot sem. Ha gyermeke elmulasztja egy adag bevételét, derítsék ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva **12 óránál kevesebb idő telt el**, gyermeke vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

- **Ha 12 óránál több idő telt el**, azóta, hogy gyermekének be kellett volna vennie a gyógyszert, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben adja be a következő adagot. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben gyermeke hányt a Viread bevétele után számított egy órán belül, adjon be gyermekének egy másik tablettát. Gyermeke nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Viread bevétele után lett rosszul.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Viread szedését

Gyermeke tilos megszakítania a Viread szedését orvosa tanácsa nélkül. A Viread-kezelés megszakítása csökkentheti a gyermek kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben gyermekének hepatitisz B- vagy együtt HIV- és hepatitisz B-fertőzése is van (együttes fertőzés), nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Viread-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélne gyermeké kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Viread-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitisz fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezte után akár hónapokig szükség lehet gyermekénél további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitiszük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg gyermeke orvosával mielőtt gyermeke bármilyen okból abbahagyná a Viread szedését, különösen akkor, ha gyermeke mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa gyermeké kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket gyermeke a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon gyermeké orvosához abban az esetben is, ha gyermeke újból elkezd szedni a Viread tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeké kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen gyermeké kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés,
 - álmoság,
 - hányinger, hányás és hasfájás.

→ Ha úgy gondolja, hogy gyermekének **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe gyermeké kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- gyermeke **vizeletének megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

→ **Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike gyermekénél esetleg fellépett, beszéljen gyermeke kezelőorvosával.**

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fokozott bélgázképződés, csonttömegvesztés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét

- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1 000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viread?

- **A készítmény hatóanyaga** a tenofovir. A Viread filmtablettánként 204 mg tenofovir-dizoproxil tartalmaz (fumarát formájában).
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz (E 460), hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát (E 572), amelyek a tableta magját alkotják, továbbá laktóz-monohidrát, hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171) és glicerin-triacetát (E 1518), amelyek a tableta filmbevonatát alkotják. Lásd a 2. pontot, „A Viread laktózt tartalmaz”.

Milyen a Viread külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Viread 204 mg filmtabletta fehér kapszula alakú, 15,4 mm x 7,3 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „GSI”, a másik oldalán „250” mélynyomással. A 204 mg-os Viread filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a

tabletta védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 tartály, tartályonként 30 filmtablettát és 3 tartály, tartályonként 30 filmtablettát tartalmazó külső doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: információk a beteg számára

Viread 245 mg filmtabletta tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viread szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vireadot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a Vireadot a gyermekének írták fel, akkor kérjük, ne feledje, hogy a jelen betegtájékoztatóban található információk a gyermekének szólnak (ebben az esetben az „Önt” „gyermekként” kell értenie).

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viread hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés, HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy úgynevezett *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV esetén a *reverz transzkriptáz*, HBV esetén a *DNS-polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírusok szaporodásában. A HIV-fertőzés kezelésére a Vireadot mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Viread 245 mg tablettát a HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer. A tablettát az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felntteknél;**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**

A Viread 245 mg tablettát a krónikus hepatitisz B, a HBV (hepatitisz B vírus) fertőzés egyik fajtájának kezelésére is szolgál. A tablettát az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felntteknél;**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.**

Nem kell, hogy HIV-fertözött legyen ahhoz, hogy HBV ellen Viread-kezelésben részesüljön.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Viread szedése alatt is kialakulhatnak fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat. Ön továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Viread szedése előtt

Ne szedje a Vireadot

- **Ha allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik Önre, **azonnal értesítse kezelőorvosát és ne szedje a Vireadot.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viread nem csökkenti a HBV átadásának kockázatát a szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés során. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében továbbra is óvintézkedéseket kell tennie.

A Viread szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Vireadot nem szabad veseproblémában szenvedő serdülőknek adni. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének felmérése céljából. A Viread a kezelés során hatással lehet a veseműködésére. Kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat is végeztethet veseműködésének ellenőrzése céljából. Amennyiben Ön felnőtt, kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy ritkábban szedje a tablettákat. Ne csökkentse az előírt adagot, kivéve, ha erre a kezelőorvosa utasítja.

A Vireadot általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Viread* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja az Ön veseműködését.

- **Ha csontritkulásban (oszteoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje orvosával.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B- vagy

C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövődményeknek. Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, orvosa körültekintően határozza meg az Ön számára legjobb kezelést. Ha kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére.

- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha Önnek előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Viread szedésének elkezdésekor fertőzőes és gyulladáshos tünetek jelentkezhethetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy testének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint elkezdte szedni a Vireadot. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhethetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha már elmúlt 65 éves.** A Vireadot nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek a Vireadot, akkor állapotát a kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.

Gyermekek és serdülők

A Viread 245 mg tabletta az alábbi esetekben **alkalmazható**:

- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb HIV-1-fertőzött serdülőknél, akik testtömege legalább 35 kg, és akiket korábban már kezelték más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb HBV-fertőzött serdülőknél, akik testtömege legalább 35 kg**

A Viread 245 mg tabletta **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **nem alkalmazható HIV-1-fertőzött, 12 éven aluli gyermeknél**
- **nem alkalmazható HBV-fertőzött, 12 éven aluli gyermeknél**

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „*Hogyan kell szedni a Vireadot?*”.

Egyéb gyógyszerek és a Viread

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Ha egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben is szenved, **ne hagyja abba egyetlen, orvosa által felírt HIV-ellenes gyógyszer szedését sem, amikor megkezdí a Viread szedését.**
- **Ne szedje a Vireadot, ha már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed.** Ne szedjen egyszerre a Vireadot adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),

- amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
 - foszket, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
 - interleukin-2 (rák kezelésére),
 - adefovir-dipivoxil (HBV kezelésre),
 - takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
 - nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Viread és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxil és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy kezeli-e Önt tenofovir és didanozin kombinációjával.
 - **Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.**

A Viread egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Vireadot étellel vegye be (például valamelyik étkezéskor vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha terhessége ideje alatt Vireadot szedett,** kezelőorvosa rendszeres vörvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha Ön HBV-fertőzésben szenvedő anya, és csecsemője kapott kezelést a hepatitis B születéskor történő átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy szoptathat, előbb azonban beszéljen kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatején keresztül áterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg ezt kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viread szédülést okozhat. Amennyiben a Viread alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Viread laktózt tartalmaz

A Viread szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Viread nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vireadot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Felnőttek:** Napi 1 tablettát étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).
- **Legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** Napi 1 tablettát étellel bevéve (például valamelyik étkezés vagy csak néhány falat elfogyasztásával együtt).

Ha kifejezetten nehezen nyel, egy kanál végével szétörheti a tablettát. Utána a port keverje össze körülbelül 100 ml (fél pohár) vízzel, narancslével vagy szőlőlével, és azonnal igya meg.

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható a gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Amennyiben Ön felnőtt és veseproblémái vannak,** kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Vireadot ritkábban szedje.
- Ha Ön HBV-fertőzött, orvosa felajánlhatja Önnek egy HIV-teszt elvégzését, annak ellenőrzésére, hogy nem szenved-e egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha az előírtnál több Vireadot vett be

Amennyiben véletlenül túl sok Viread tablettát vett be, akkor Önnél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Vireadot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Viread adagot sem. Ha egy adag bevételét elmulasztja, derítse ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva **12 óránál kevesebb idő** telt el, vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.
- **Ha 12 óránál több idő** telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben hányt a Viread bevételétől számított egy órán belül, vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Viread bevétele után lett rosszul.

Ha idő előtt abbahagyja a Viread szedését

Ne szakítsa meg a Viread szedését orvosa tanácsa nélkül. A Viread-kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben hepatitisz B-fertőzött, vagy együttes HIV- és hepatitisz B-fertőzése van, nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Viread-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélné kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Viread-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitisz fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezte után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitiszük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg orvosával mielőtt bármilyen okból abbahagyná a Viread szedését, különösen akkor, ha mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon orvosához abban az esetben is, ha újból elkezd szedni a Viread tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen a kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés
 - álmoság
 - hányinger, hányás és hasfájás

→ Ha úgy gondolja, hogy **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- a **vizelet megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

→ **Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike Önnél esetleg fellépett, beszéljen a kezelőorvosával.**

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fejfájás, hasfájás, fáradtság, puffadás, fokozott bélgázképződés, csonttömegvesztés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét
- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1 000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom

- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viread?

- **A készítmény hatóanyaga** a tenofovir. A Viread filmtablettánként 245 mg tenofovir-dizoproxil-t tartalmaz (fumarát formájában).
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz (E 460), hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát (E 572), amelyek a tabletták magját alkotják, továbbá laktóz-monohidrát, hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171), glicerintriacetát (E 1518) és indigókármin alumínium lakk (E 132), amelyek a tabletták filmbevonatát alkotják. Lásd a 2. pontot, „A Viread laktózt tartalmaz”.

Milyen a Viread külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Viread 245 mg filmtabletta világoskék, 16,8 mm × 10,3 mm méretű, mandula alakú filmtabletta, egyik oldalán „GILEAD” és „4331”, a másik oldalán „300” mélynyomással. A 245 mg-os Viread filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 tartály, tartályonként 30 filmtablettát és 3 tartály, tartályonként 30 filmtablettát tartalmazó külső doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Németország

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: információk a beteg számára

Viread 33 mg/g granulátum tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viread szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vireadot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a Vireadot a gyermekének írták fel, akkor kérjük, ne feledje, hogy a jelen betegtájékoztatóban található információk a gyermekének szólnak (ebben az esetben az „Önt” „gyermekéként” kell értenie).

1. Milyen típusú gyógyszer a Viread és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viread hatóanyaga a *tenofovir-dizoproxil*. Ez a hatóanyag *antiretrovirális* (retrovírusellenes) vagy vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés, HBV-fertőzés vagy mindkettő kezelésére alkalmaznak. A tenofovir egy *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, amely általánosan NRTI-ként ismert, és olyan enzimek (HIV esetén a *reverz transzkriptáz*, HBV esetén a *DNS-polimeráz*) normális működését akadályozza meg, amelyek elengedhetetlenek a vírusok szaporodásában. A HIV-fertőzés kezelésére a Vireadot mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell alkalmazni.

A Viread 33 mg/g granulátum a HIV- (humán immundeficiencia vírus-) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer. Az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felnőtteknél;**
- **legalább kétéves, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, akiket korábban már kezeltek más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**

A Viread 33 mg/g granulátum a krónikus hepatitisz B, a HBV- (hepatitisz B vírus-) fertőzés egyik fajtájának kezelésére is szolgál. Az alábbi esetekben alkalmazható:

- **felnőtteknél;**
- **legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.**

Nem kell, hogy HIV-fertőzött legyen ahhoz, hogy HBV ellen Viread-kezelésben részesüljön.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. A Viread szedése alatt is kialakulhatnak fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat. Ön továbbra is megfertőzhet másokat a HBV-vel, ezért fontos, hogy óvintézkedéseket tegyen mások megfertőzésének elkerülésére.

2. Tudnivalók a Viread szedése előtt

Ne szedje a Vireadot

- **Ha allergiás** a tenofovirra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik Önre, **azonnal értesítse kezelőorvosát és ne szedje a Vireadot.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viread nem csökkenti a HBV átadásának kockázatát a szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés során. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében továbbra is óvintézkedéseket kell tennie

A Viread szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak.** A Vireadot nem szabad veseproblémában szenvedő gyermekeknek adni. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének felmérése céljából. A kezelés ideje alatt a Viread hatással lehet a veseműködésére. Kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatokat végezteshet veseműködésének ellenőrzése céljából. Amennyiben Ön felnőtt, akkor kezelőorvosa javasolhatja, hogy csökkentse a granulátum napi adagját. Ne csökkentse az előírt adagot, kivéve, ha erre a kezelőorvosa utasítja.

A Vireadot általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és a Viread* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer ellenőrizni fogja az Ön veseműködését.

- **Ha csontritkulásban (osteoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrenszeri problémái vannak.

A csontrenszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesezsűrűség csökkenése következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket megerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrenszeri betegség, az úgynevezett osteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. Az osteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje orvosával.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben (beleértve a hepatitiszt) szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegnél (beleértve az idült hepatitisz B-vagy C-betegeket) nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos, májat érintő szövődményeknek.

Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, orvosa körültekintően határozza meg az Ön számára legjobb kezelést. Ha kórtörténetében májbetegség vagy krónikus hepatitisz B-fertőzés szerepel, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére.

- **Figyeljen a fertőzésekre utaló jelekre.** Ha Önnek előrehaladott HIV-fertőzése (AIDS) van és fertőzést kap, a Viread szedésének elkezdésekor fertőzőes és gyulladásoos tünetek jelentkezhetnek, vagy egy, már fennálló fertőzés tünetei súlyosbodhatnak. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy testének megerősödött immunrendszere küzd a fertőzéssel. Figyeljen a gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelekre, amint elkezdte szedni a Vireadot. Ha gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelet tapasztal, **azonnal közölje kezelőorvosával.**

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha már elmúlt 65 éves.** A Vireadot nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek a Vireadot, akkor állapotát a kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.

Gyermekek és serdülők

A Viread 33 mg/g granulátum **csak az alábbi esetekben alkalmazható:**

- **legalább két éves, de 18 évesnél fiatalabb HIV-1-fertőzött gyermekeknél és serdülőknél, akiket korábban már kezeltek** más, HIV elleni gyógyszerrel, amelyek rezisztencia kialakulása miatt már nem teljesen hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.
- **legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb HBV-fertőzött gyermekeknél és serdülőknél.**

A Viread 33 mg/g granulátum **nem** alkalmazható az alábbi betegcsoportokban:

- **nem alkalmazható 2 év alatti, HIV-1-fertőzött gyermekeknél.**
- **nem alkalmazható HBV-fertőzött (hepatitis B vírus), 12 év alatti gyermekeknél.**

Az adagolást illetően lásd a 3. pontot, „*Hogyan kell szedni a Vireadot?*”.

Egyéb gyógyszerek és a Viread

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Ha egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben is szenved, **ne hagyja abba egyetlen,** orvosa által felírt **HIV-ellenes gyógyszer** szedését sem, amikor megkezdzi a Viread szedését.
- **Ne szedje a Vireadot,** ha már más, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszert szed. Ne szedjen egyszerre a Vireadot adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerrel (krónikus hepatitisz B kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek károsíthatják veséjét.**

Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- aminoglikozidok, pentamidin vagy vankomicin (bakteriális fertőzés ellen),
- amfotericin B (gombás fertőzés ellen),
- foszkarnet, ganciklovir vagy cidofovir (vírusos fertőzés ellen),

- interleukin-2 (rák kezelésére),
 - adefovir-dipivoxil (HBV kezelésre),
 - takrolimusz (az immunrendszer elnyomása),
 - nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).
- **Didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** A Viread és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxil és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) – amely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy kezeli-e Önt tenofovir és didanozin kombinációjával.
 - **Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról,** ha ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

A Viread egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal

A Viread granulátumot rágást nem igénylő, lágy étellel (például joghurt, almapüré vagy bébiétel) kell elkeverni. A granulátumot tartalmazó keverék összerágva nagyon keserű ízű.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Ha terhessége ideje alatt Vireadot szedett,** kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.
- Ha Ön HBV-fertőzésben szenvedő anya, és csecsemője kapott kezelést a hepatitis B születéskor történő átadásának megelőzésére, lehetséges, hogy szoptathat, előbb azonban beszéljen kezelőorvosával, hogy további információkhoz jusson.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viread szédülést okozhat. Amennyiben a Viread alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie vagy kerékpározni** és gépekkel munkát végeznie.

A Viread granulátum mannitot tartalmaz

A mannitnak enyhe hashajtó hatása lehet.

3. Hogyan kell szedni a Vireadot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

- **Felnőttek és legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** 245 mg, ami 7,5 adagolókanálnyi granulátumnak felel meg, naponta egyszer.
- **Legalább két éves, de 12 évesnél fiatalabb gyermekek:** Gyermekek esetén a napi adag a testtömegtől függ. Gyermekének kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján meg fogja határozni a Viread granulátum megfelelő adagját.

A Viread granulátumot a mellékelt adagolókanállal kell kimérni (lásd A. ábra)

Egy csapott adagolókanálnyi mennyiség 1 g granulátumnak felel meg, ami 33 mg tenofovir-dizoproxilt (fumarát formájában) tartalmaz.



A. ábra

- Töltse meg teljesen az adagolókanalat.
- Egy tiszta kés tompa élével tolja le a felesleges granulátumot úgy, hogy a granulátum felszíne egy szintbe kerüljön az adagolókanál felső peremével (lásd B. ábra).



B. ábra

- Fél adagolókanál esetén:
 - Töltse meg a kanalat az oldalán található „felezővonal” szintjéig (lásd C. ábra).



C. ábra

- Egy edénybe mérje ki a megfelelő számú, csapott adagolókanálnyi granulátumot.
- A granulátumot rágást nem igénylő, lágy étellel, például joghurttal, almapürével vagy bébiétellel kell összekevernie. Egy csapott adagolókanálnyi granulátumhoz egy evőkanálnyi (15 ml) lágy étel szükséges. Ne keverje el folyadékban a granulátumot.
- Az étellel összekevert granulátumot azonnal el kell fogyasztani.
- Minden alkalommal az elkészített keverék teljes mennyiségét fogyassza el.
- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni ellenállás kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Amennyiben Ön felnőtt és veseproblémái vannak,** kezelőorvosa javasolhatja, hogy csökkentse a granulátum napi adagját.
- Ha Ön HBV-fertőzött, orvosa felajánlhatja Önnek egy HIV-teszt elvégzését, annak ellenőrzésére, hogy nem szenved-e egyszerre HBV- és HIV-fertőzésben.

A másik antiretrovirális gyógyszerek szedésével kapcsolatban olvassa el azok betegtájékoztatóit.

Ha az előírtnál több Vireadot vett be

Amennyiben véletlenül túl sok Viread granulátumot vett be, akkor Önnél fokozott kockázata lehet a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a granulátum tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Vireadot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Viread adagot sem. Ha egy adag bevételét elmulasztja, derítse ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert.

- **Amennyiben a szokásos bevételi időponttól számítva 12 óránál kevesebb idő telt el**, vegye be a gyógyszert minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.
- **Amennyiben 12 óránál több idő telt el** azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert, ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Amennyiben hányt a Viread bevételétől számított egy órán belül, vegyen be egy másik adagot. Nem kell bevennie egy másik adagot, ha több mint egy órával a Viread bevétele után lett rosszul.

Ha idő előtt abbahagyja a Viread szedését

Ne szakítsa meg a Viread szedését orvosa tanácsa nélkül. A Viread-kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt kezelés hatásosságát.

Amennyiben hepatitisz B-fertőzött, vagy együttes HIV- és hepatitisz B-fertőzése van, nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg a Viread-kezelést anélkül, hogy azt először megbeszélné kezelőorvosával. Egyes betegeknél a Viread-kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy a tünetek a hepatitisz fertőzésük súlyosbodását jelezték. A kezelés befejezte után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez egyes betegeknél a hepatitiszük súlyosbodásához vezethet.

- Beszélje meg orvosával mielőtt bármilyen okból abbahagyná a Viread szedését, különösen akkor, ha mellékhatásokat észlel, vagy más betegsége is van.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, amelyeket a kezelés megszakítása után észlel, különösen akkor, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetik.
- Forduljon orvosához abban az esetben is, ha újból elkezd szedni a Viread granulátumot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal beszéljen a kezelőorvosával

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), amely egy **ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet), de súlyos, esetenként halálos mellékhatás. Az alábbi mellékhatások a tejsavas acidózis jelei lehetnek:
 - mély és gyors légzés
 - álmoság
 - hányinger, hányás és hasfájás

→ Ha úgy gondolja, hogy **tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen érintkezésbe kezelőorvosával.**

Egyéb lehetséges, súlyos mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta **hasi fájdalom**
- a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- vesegyulladás, **fokozott vizeletürítés és szomjúság**
- **a vizelet megváltozása, hátfájás**, amit veseprobléma (beleértve a veseelégtelenséget) okoz
- csontlágylulás (amelyet **csontfájdalom** kísér, és néha csonttöréshez vezet), amely a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása következtében léphet fel
- **zsírmáj**

→ Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike **Önnél esetleg fellépett, beszéljen a kezelőorvosával.**

Leggyakoribb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **nagyon gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből legalább 10 beteget érinthetnek):

- hasmenés, hányás, hányinger, szédülés, kiütés, gyengeség

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum 10 beteget érinthetnek):

- fejfájás, hasfájás, fáradtság, puffadás, fokozott bélgázképződés, csonttömegvesztés

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- májproblémákat

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (ezek a tünetek 100 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy -gyengeség

Vizsgálatok kimutathatják még:

- a vér káliumszintjének csökkenését
- a vér emelkedett kreatininszintjét
- hasnyálmirigy-problémákat

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (amelyet csontfájdalom kísér és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornák hámsajtjeinek károsodása okozhatja.

Az alábbi mellékhatások **ritkák** (ezek a tünetek 1 000 betegből maximum egy beteget érinthetnek):

- a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vireadot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viread?

- **A készítmény hatóanyaga** a tenofovir. A Viread granulátum grammonként 33 mg tenofovir-dizoproxil tartalmaz (fumarát formájában).

- **Egyéb összetevők:** Etilcellulóz (E462), hidroxipropil-cellulóz (E463), mannit (E421) és szilícium-dioxid (E551). Lásd a 2. pontot, „A Viread granulátum mannitot tartalmaz”.

Milyen a Viread külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer fehér, bevont granulátumból áll. A granulátum 60 g granulátumot tartalmazó tartályban kapható, és adagolókanalat csomagolnak mellé.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a tenofovir-dizoproxilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a csontsűrűség csökkenésre vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés a tenofovir-dizoproxil és a csontsűrűség csökkenése között legalább észszerű lehetőség. Továbbá a PRAC úgy ítéli meg, hogy a csontra gyakorolt hatásokra vonatkozó jelenlegi figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket tovább kell hangsúlyozni. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tenofovir-dizoproxilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC javaslatának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és a javaslat indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tenofovir-dizoproxilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tenofovir-dizoproxil hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.