

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tenofovir disoproxil fosfat (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 203,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, oblongi, de culoare albastru deschis cu dimensiuni de aproximativ 17,2 x 8,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecția cu HIV-1

Tenofovir disoproxil Zentiva este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în tratamentul pacienților adulți infectați cu HIV-1.

La adulți, demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în infecția cu HIV-1 se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la pacienți netratați anterior, inclusiv pacienți cu o încărcătură virală mare (> 100000 copii/ml), și a unor studii în care tenofovir disoproxil a fost adăugat la terapia stabilă de fond (în principal triplă terapie), la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale, dar la care au apărut semne incipiente de eșec al controlului virusologic (< 10000 copii/ml, majoritatea pacienților având < 5000 copii/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva este indicat, de asemenea, în tratamentul adolescenților infectați cu HIV-1, cu rezistență la INRT sau toxicități care împiedică utilizarea de medicamente de primă linie, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani.

Alegerea Tenofovir disoproxil Zentiva în tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu medicamente antiretrovirale trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și/sau pe istoricul tratamentelor urmate anterior de pacienți.

Infecția cu virusul hepatitic B

Tenofovir disoproxil Zentiva este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adulți cu:

- boală hepatică compensată, cu dovezi de replicare virală activă, concentrație serică a alaninaminotransferazei (ALT/TGP) persistent crescută și dovada histologică a inflamației active și/sau fibrozei (vezi pct. 5.1).
- dovezi privind prezența virusului hepatitic B rezistent la lamivudină (vezi pct. 4.8 și 5.1).
- boală hepatică decompensată (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu:

- boală hepatică compensată și dovezi de boală imună activă, adică replicare virală activă și concentrație serică persistent crescută a ALT sau confirmarea histologică a inflamației moderate până la severă și/sau fibrozei. În ceea ce privește decizia de inițiere a tratamentului la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență privind conduita terapeutică în cazul infecției cu HIV și/sau în tratamentul hepatitei B cronice.

Doze

HIV-1 și hepatită B cronică

Adulți și adolescenți cu vârsta între 12 până la < 18 ani și greutatea ≥ 35 kg

Doza recomandată de Tenofovir disoproxil Zentiva pentru tratamentul infecției cu HIV sau pentru tratamentul hepatitei B cronice este de un comprimat de 245 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente.

Decizia de tratament la copii și adolescenți trebuie bazată pe analiza atentă a nevoilor individuale ale pacientului și prin raportare la ghidurile actuale privind tratamentul copiilor și adolescenților, inclusiv valoarea informațiilor histologice la momentul inițial. Beneficiile supresiei virale pe termen lung cu terapie continuă, trebuie puse în balanță cu riscul tratamentului prelungit, inclusiv apariția virusului hepatitic B rezistent și incertitudinile privind impactul pe termen lung asupra sistemului osos și toxicitatea renală (vezi pct. 4.4).

ALT serică trebuie să fie crescută în mod persistent timp de cel puțin 6 luni anterior tratamentului la copii și adolescenți cu boală hepatică compensată cauzată de hepatita B cronică Ag HBe pozitivă; și timp de cel puțin 12 luni la pacienții cu boală Ag HBe negativă.

Durata tratamentului la copii și adolescenți cu hepatită B cronică

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează:

- La pacienții cu Ag HBe pozitiv, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (dispariția Ag HBe și dispariția ADN VHB cu detecția anticorpilor anti-Hbe în două probe serice consecutive distanțate la interval de cel puțin 3-6 luni) sau până când are loc seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității (vezi pct. 4.4). Concentrația serică a ALT și valorile ADN VHB trebuie urmărite periodic după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virusologică tardivă.
- La pacienții cu Ag HBe negativ, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până când există o dovadă a pierderii eficacității. Întreruperea tratamentului poate fi luată de asemenea în considerare după atingerea supresiei virologice stabile (adică timp de cel puțin 3 ani), cu condiția monitorizării periodice a concentrațiilor serice de ALT și ADN VHB după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virologică tardivă. În cazul tratamentului prelungit timp de peste 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma că o continuare a tratamentului ales rămâne adecvată pentru pacient.

La pacienții adulți cu boală hepatică decompensată sau cu ciroză, nu se recomandă oprirea tratamentului.

Copii și adolescenți

Doze scăzute de tenofovir (substanța activă din Tenofovir disoproxil Zentiva) sunt de asemenea utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și hepatitei B cronice la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani. Tenofovir disoproxil Zentiva este disponibil numai sub formă de comprimate filmate cu concentrație de 245 mg, acesta nu este potrivit pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și <12 ani. Trebuie verificată disponibilitatea altor forme farmaceutice adecvate.

Siguranța și eficacitatea tenofovirului disoproxil la copiii infectați cu HIV-1 sau la copiii cu hepatită B cronică, cu vârsta sub 2 ani, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Doză omisă

Dacă un pacient omite o doză de Tenofovir disoproxil Zentiva și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Tenofovir disoproxil Zentiva cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Tenofovir disoproxil Zentiva și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de o oră de la administrarea Tenofovir disoproxil Zentiva, trebuie să ia un alt comprimat. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de o oră de la administrarea Tenofovir disoproxil Zentiva, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt date disponibile care să permită efectuarea unei recomandări privind dozele la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Tenofovirul este eliminat prin excreție renală, iar expunerea la tenofovir crește la pacienții cu disfuncție renală.

Adulți

Există date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tenofovirului disoproxil la pacienții adulți cu insuficiență renală moderată și severă (cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min) și nu s-au evaluat datele privind siguranța pe termen lung în cazul insuficienței renale ușoare (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min). Ca urmare, la pacienții adulți cu insuficiență renală tenofovirul disoproxil trebuie utilizat numai dacă se consideră că potențialele beneficii ale tratamentului depășesc eventualele riscuri.

Insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min)

Datele limitate provenite din studii clinice sugerează posibilitatea administrării a 245 mg de tenofovir disoproxil o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min)

Dacă administrarea unei doze mai mici nu este posibilă, se pot utiliza intervale prelungite de dozare la administrarea comprimatelor filmate de 245 mg.

Poate fi utilizată administrarea a 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 48 ore, pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obținute în cazul administrării unei doze unice la persoane HIV seronegative și neinfectate cu VHB, având grade variabile de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală în stadiu final, necesitând hemodializă, dar aceasta nu a fost confirmată în studii clinice. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) și pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

Ajustarea adecvată a dozelor nu poate fi aplicată acestui medicament din cauza lipsei comprimatelor de concentrații alternative, de aceea utilizarea la acest grup de pacienți nu este recomandată. Dacă nu sunt disponibile tratamente alternative, se pot utiliza intervale prelungite de dozare la administrarea comprimatelor filmate de 245 mg, după cum urmează:

Insuficiență renală severă: se pot administra 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 72-96 ore (administrare de două ori pe săptămână).

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă: se pot administra 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 7 zile, după terminarea ședinței de hemodializă*.

Aceste ajustări ale intervalelor de dozare nu au fost confirmate în studii clinice. Simulările sugerează faptul că intervalul prelungit dintre administrări la utilizarea Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimate filmate nu este optim și ar putea determina o toxicitate crescută și, posibil, un răspuns inadecvat. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

* În general, doza se administrează o dată pe săptămână, presupunând trei ședințe de hemodializă în săptămână, fiecare cu durata de aproximativ 4 ore, sau după un total de 12 ore de hemodializă.

Nu sunt disponibile recomandări privind schema de dozaj la pacienții care nu efectuează ședințe de hemodializă care au un clearance al creatininei < 10 ml/min.

Pacienții pediatrici

Nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil la pacienții pediatrici cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva la pacienții cu hepatită B cronică, cu sau fără infecție concomitentă cu HIV, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția exacerbării hepatitei (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele de Tenofovir disoproxil Zentiva trebuie administrate o dată pe zi, oral, împreună cu alimente.

În situații speciale, la pacienți care au dificultăți speciale la deglutiție, comprimatele filmate Tenofovir disoproxil Zentiva pot fi administrate după dizolvarea comprimatului în cel puțin 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Înainte de inițierea tratamentului cu tenofovir disoproxil posibilitatea testării anticorpilor anti-HIV trebuie oferită tuturor pacienților infectați cu VHB (vezi mai jos *Infecția concomitentă cu HIV-1 și virusul hepatitic B*).

Hepatitis B

Pacienții trebuie atenționați că nu s-a demonstrat faptul că tenofovir disoproxil previne riscul de transmitere a infecției cu VHB la alte persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Se impune respectarea în continuare a măsurilor de precauție corespunzătoare.

Administrare concomitentă a altor medicamente

- Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.
- Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.
- Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tripla terapie cu nucleozide/nucleotide

Au fost raportate rate ridicate de eșec al controlului virusologic, precum și apariția precoce a rezistenței la tratament la pacienții cu HIV, atunci când tenofovir disoproxil a fost administrat o dată pe zi, în asociere cu lamivudină și abacavir sau în asociere cu lamivudină și didanozină.

Efecte la nivel renal și la nivelul osului la adulți

Efecte la nivel renal

Tenofovir este eliminat în principal pe cale renală. În cursul utilizării clinice a tenofovir disoproxil a fost observată apariția insuficienței renale a concentrațiilor crescute de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizare renală

În cazul tuturor pacienților, înaintea inițierii tratamentului cu tenofovir disoproxil, se recomandă calcularea clearance-ului creatininei, precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și, ulterior, la interval de trei până la șase luni, la pacienții fără factori de risc renal. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

Conduita terapeutică la nivel renal

La pacienții adulți tratați cu tenofovir disoproxil, în cazul în care concentrația plasmatică de fosfat este < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade < 50 ml/min, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei, a concentrației sanguine de potasiu și a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). De asemenea, se impune evaluarea cu atenție a necesității de întrerupere a tratamentului cu tenofovir disoproxil la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei redus < 50 ml/min sau cu concentrații plasmatică de fosfat reduse < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală

În general, se recomandă evitarea administrării de tenofovir disoproxil în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic (de exemplu aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2). Dacă utilizarea concomitentă de tenofovir disoproxil și medicamente nefrot toxice nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal.

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează tenofovir disoproxil concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

S-a raportat un risc mai crescut de insuficiență renală la pacienții la care s-a administrat tenofovir disoproxil în asociere cu un inhibitor de protează potențat cu ritonavir sau cobicistat. La acești pacienți

este necesară monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.5). La pacienții cu factori de risc renal trebuie evaluată cu atenție administrarea de tenofovir disoproxil concomitent cu un inhibitor de protează potențat.

Tenofovirul disoproxil nu a fost evaluat din punct de vedere clinic la pacienții cărora li se administrează medicamente secretate prin intermediul aceleiași căi renale, incluzând proteinele transportoare ale Transportorului Uman de Anioni Organici (TUAO) 1 și 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir, medicament cu potențial nefrototoxic cunoscut). Aceste proteine transportoare renale pot fi răspunzătoare pentru secreția tubulară și, parțial, pentru eliminarea renală a tenofovirului și cidofovirului. În consecință, farmacocinetica acestor medicamente care sunt secretate prin intermediul aceleiași căi renale, incluzând proteinele transportoare TUAO 1 și 3 sau MRP 4, poate varia dacă sunt administrate concomitent. Dacă nu este absolut necesară, administrarea concomitentă a acestor medicamente secretate prin intermediul aceleiași căi renale nu este recomandată; în cazul în care asemenea administrare nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Siguranța renală în cazul administrării tenofovir disoproxil a fost studiată numai în mică măsură la pacienți adulți cu funcție renală alterată (clearance-ul creatininei < 80 ml/min).

Pacienți adulți cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

Există date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tenofovirului disoproxil la pacienții cu funcție renală alterată. În consecință, tenofovir disoproxil trebuie utilizat numai dacă se consideră că potențialele beneficii ale tratamentului depășesc eventualele riscuri. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) și la pacienții care necesită hemodializă, nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil. Dacă nu sunt disponibile tratamente alternative, intervalul dintre doze trebuie ajustat și funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Efecte la nivelul osului

Tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care pot contribui ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

Reducerea densității minerale osoase (DMO) a fost observată la administrarea de tenofovir disoproxil în studii clinice controlate randomizate cu o durată de până la 144 de săptămâni la pacienți infectați cu HIV sau VHB (vezi pct. 4.8 și 5.1). Această reducere a DMO s-a ameliorat în general după întreruperea tratamentului.

În cadrul altor studii (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează potențat. În ansamblu, având în vedere modificările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză sau cu antecedente de fracturi trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

În cazul în care sunt suspectate sau detectate tulburări osoase, pacientul trebuie consultat de către un medic specialist.

Efecte la nivel renal și la nivelul osului la copii și adolescenți

Există incertitudini legate de efectele pe termen lung privind toxicitatea la nivelul osului și la nivel renal. Mai mult, nu poate fi stabilită cu deplină certitudine reversibilitatea toxicității la nivel renal. Prin urmare, se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a analiza de la caz la caz raportul beneficiu/risc al tratamentului, pentru a decide monitorizarea adecvată în timpul tratamentului (inclusiv decizia de oprire a tratamentului) și pentru a evalua necesitatea aportului de alte medicamente.

Efecte la nivel renal

La pacienții pediatrici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, s-au raportat reacții adverse la nivel renal compatibile cu tubulopatia renală proximală în studiul clinic GS-US-104-0352 (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Monitorizare renală

La fel ca la adulți, înaintea inițierii tratamentului se recomandă evaluarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat), precum și monitorizarea acestora în timpul tratamentului (vezi mai sus).

Conduita terapeutică la nivel renal

În cazul în care concentrația plasmatică de fosfat este confirmată a fi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) la pacienții pediatrici tratați cu tenofovir disoproxil, funcția renală trebuie reevaluată în decurs de o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei, a concentrației sanguine de potasiu și a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). În cazul în care sunt suspectate sau detectate anomalii la nivel renal, pacientul trebuie consultat de un medic nefrolog în vederea stabilirii necesității opririi tratamentului cu tenofovir disoproxil.

Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală

Se aplică aceleași recomandări ca pentru adulți (vezi mai sus).

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil la pacienții pediatrici cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu tenofovir disoproxil nu trebuie inițiat la pacienții pediatrici cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la pacienții pediatrici care prezintă insuficiență renală pe durata tratamentului cu de tenofovir disoproxil.

Efecte la nivelul osului

Tenofovir disoproxil Zentiva poate determina reducerea DMO. Efectele modificărilor DMO asociate administrării de tenofovir disoproxil asupra calității pe termen lung a sistemului osos și riscului ulterior de fracturi sunt incerte (vezi pct. 5.1).

În cazul în care sunt detectate sau suspectate modificări osoase la pacienții pediatrici, pacientul trebuie consultat de către un medic endocrinolog și/sau nefrolog.

Afecțiuni hepatice

Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu transplant hepatic sunt foarte limitate.

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea tenofovirusului disoproxil la pacienții infectați cu VHB cu boală hepatică decompensată, care au un scor Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse hepatice sau renale grave. Prin urmare, la această grupă de pacienți trebuie monitorizați îndeaproape parametrii hepatobiliari și renali.

Exacerbări ale hepatitei

Acutizări în timpul tratamentului: Exacerbările spontane ale hepatitei B cronice sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșterea tranzitorie a concentrației serice a ALT. După inițierea terapiei antivirale, concentrația serică a ALT poate crește la unii pacienți (vezi pct. 4.8). La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale concentrației serice a ALT nu sunt, în general, însoțite de o creștere a concentrațiilor bilirubinei serice sau de decompensare hepatică. Pacienții cu ciroză hepatică pot prezenta un risc crescut de decompensare hepatică în urma exacerbării hepatitei și, în consecință, trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

Acutizări după întreruperea tratamentului: Exacerbările hepatitei au fost, de asemenea, raportate la pacienți care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B. Exacerbările după terminarea tratamentului sunt, de regulă, asociate cu creșterea valorilor ADN VHB și în majoritatea cazurilor par a fi autolimitate. Cu toate acestea, au fost raportate exacerbări severe, inclusiv cu evoluție letală. Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale repetate, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului hepatitei B. Dacă este necesar se poate relua tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

La pacienții cu boală hepatică decompensată, acutizările la nivel hepatic sunt în mod special grave și uneori letale.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitic C sau D: Nu există date cu privire la eficacitatea tenofovirului la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic C sau D.

Infecția concomitentă cu HIV-1 și virusul hepatitic B: Din cauza riscului apariției rezistenței HIV, tenofovirul disoproxil trebuie utilizat numai ca parte a unui regim adecvat de terapie antiretrovirală combinată, la pacienții cu infecție concomitentă HIV/VHB. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afectării hepatice la acești pacienți, trebuie evaluată cu atenție necesitatea întreruperii temporare sau definitive a tratamentului. Cu toate acestea, trebuie menționat faptul că valorile crescute ale concentrației serice a ALT pot apărea în contextul eliminării VHB în timpul tratamentului cu tenofovir, vezi mai sus *Exacerbări ale hepatitei*.

Utilizarea împreună cu anumite medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil împreună cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a crescut concentrațiile plasmatiche de tenofovir, în special la utilizarea împreună cu un regim HIV care conține tenofovir disoproxil și un potențator farmacocinetic (ritonavir sau cobicistat). Siguranța tenofovir disoproxilului în condițiile administrării concomitente a ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate cu administrarea concomitentă a ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir cu tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor potențat al proteazei HIV (de exemplu, atazanavir sau darunavir), în special la pacienți cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții care primesc ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitent cu tenofovir disoproxil și un inhibitor potențat al proteazei HIV trebuie monitorizați pentru prezența reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatiche și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar

tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Vârștnici

Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării de tenofovir disoproxil la pacienții vârstnici.

Excipienți

Tenofovir disoproxil Zentiva conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Pe baza rezultatelor experimentelor *in vitro* și cunoscând calea de eliminare a tenofovirului, posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între tenofovir și alte medicamente este scăzută.

Utilizări concomitente nerecomandate

Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.

Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

Didanozină

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 1).

Medicamente eliminate pe cale renală

Deoarece tenofovirul este eliminat în principal prin rinichi, administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și a altor medicamente care reduc funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă prin intermediul proteinelor transportoare TUAO 1, TUAO 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir) poate duce la creșterea concentrațiilor serice de tenofovir și/sau ale medicamentelor administrate concomitent.

În general, se recomandă evitarea administrării de tenofovir disoproxil în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic. Unele exemple includ, fără a se limita la acestea, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2 (vezi pct. 4.4).

Deoarece tacrolimus poate afecta funcția renală, se recomandă monitorizarea cu atenție când se administrează concomitent cu tenofovir disoproxil.

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre tenofovir disoproxil și alte medicamente sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, nicio schimbare prin “↔”, de două ori pe zi prin “b.i.d.” și o dată pe zi prin “q.d.”).

Tabelul 1: Interacțiuni între tenofovir disoproxil și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
Inhibitori de protează		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: ASC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai lopinavir/ritonavir. Tenofovir: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai darunavir/ritonavir. Tenofovir: ASC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
INRT		
Didanozină	Administrarea concomitentă tenofovir disoproxil și didanozină a determinat o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină.	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Expunerea sistemică crescută la didanozină ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV1.
Adefovir dipivoxil	ASC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în același timp cu adefovir dipivoxil (vezi pct 4.4)
Entecavir	ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic când tenofovir disoproxil a fost administrat concomitent cu entecavir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse aferente tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost studiată.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu atenție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi /100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea în asociere a tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse aferente cu tenofovir disoproxil, inclusiv afecțiunile renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost studiată.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu atenție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate intensifica reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv afecțiunile renale. Funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate intensifica reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv afecțiunile renale. Funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Dolutegravir (50 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi /100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și atazanavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi /100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și lopinavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Raltegravir (400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz va scădea concentrațiile plasmatice ale velpatasvir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și scheme care conțin efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg o dată pe zi)³ + Darunavir (800 mg o dată pe zi) + Ritonavir (100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: ASC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: ASC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză în mg)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Nu este necesară o ajustare a dozei.

¹ Date generate în urma administrării concomitente a dozelor cu cele de ledipasvir/sofosbuvir. Administrarea decalată (la diferență de 12 ore) a generat rezultate similare.

² Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

³ Studiu desfășurat cu o doză suplimentară de voxilaprevir 100 mg, pentru a se atinge expunerile la voxilaprevir estimate la pacienții infectați cu VHC.

Studii efectuate cu alte medicamente

Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic când tenofovir disoproxil a fost administrat concomitent cu emtricitabină, lamivudină, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir potențat), metadonă, ribavirină, rifampicină, tacrolimus sau contraceptivul hormonal norgestimat/etinilestradiol.

Tenofovir disoproxil trebuie administrat cu alimente, deoarece alimentele cresc biodisponibilitatea tenofovirului (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date provenind de la femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu au indicat malformații sau efecte toxice fetoneo-natale asociate cu administrarea de tenofovir disoproxil. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea tenofovir disoproxil în timpul sarcinii, dacă este necesar.

În literatura de specialitate, s-a demonstrat că expunerea la tenofovir disoproxil în al treilea trimestru de sarcină reduce riscul de transmitere a VHB de la mamă la sugar, dacă tenofovir disoproxil este administrat mamei, pe lângă imunoglobulina hepatitei B, iar sugarilor vaccinul contra hepatitei B.

În trei studii clinice controlate, tenofovir disoproxil (245 mg) a fost administrat, o dată pe zi, unui număr de 327 femei gravide cu infecție cronică cu VHB, din săptămâna 28 până în săptămâna 32 de sarcină și până la 1-2 luni postpartum; femeile și sugarii lor au fost monitorizați până la 12 luni după naștere. Din aceste date nu a apărut niciun semnal privind siguranța administrării.

Alăptarea

În general, dacă nou-născutul este îngrijit în mod adecvat pentru profilaxia hepatitei B la naștere, o mamă cu hepatită B își poate alăpta copilul.

Tenofovirul se excretă în laptele uman în cantități foarte scăzute, iar expunerea sugarilor prin intermediul laptelui matern este considerată neglijabilă. Deși datele pe termen lung sunt limitate, nu au fost raportate reacții adverse la sugarii alăptați, iar mamele infectate cu VHB care utilizează tenofovir disoproxil au voie să alăpteze.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca mamele care sunt în evidență cu HIV să nu-și alăpteze copiii.

Fertilitatea

Există date clinice limitate privind efectele tenofovir disoproxil asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale tenofovir disoproxil asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil s-a raportat amețeală.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

HIV-1 și hepatită B: La pacienții cărora li se administrează tenofovir disoproxil, s-au raportat cazuri rare de disfuncție renală, insuficiență renală și evenimente mai puțin frecvente de tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi), care determină uneori tulburări osoase (contribuind ocazional la apariția fracturilor). Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cărora li se administrează Tenofovir disoproxil Zentiva (vezi pct. 4.4).

HIV-1: Se anticipează că aproximativ o treime dintre pacienți prezintă reacții adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Aceste reacții sunt, de regulă, evenimente gastrointestinale ușoare până la moderate. Aproximativ 1% dintre pacienții adulți tratați cu tenofovir disoproxil au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor gastrointestinale.

Hepatită B: Se anticipează ca la aproximativ un sfert dintre pacienți să apară reacții adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil, majoritatea acestor reacții fiind ușoare. În studiile clinice la pacienți infectați cu VHB cea mai frecventă reacție adversă la tenofovir disoproxil a fost greața (5,4%).

Exacerbările acute ale hepatitei au fost raportate atât la pacienți aflați în tratament, cât și la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B (vezi pct. 4.4)

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse la tenofovir disoproxil se bazează pe datele privind siguranța provenite din studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

Studii clinice la pacienți cu infecție cu HIV-1: Evaluarea reacțiilor adverse din studiile clinice la pacienți cu infecție cu HIV-1 se bazează pe experiența a două studii efectuate la 653 pacienți tratați anterior, cărora li s-a administrat timp de 24 săptămâni tenofovir disoproxil (n = 443) sau placebo (n = 210), în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, precum și pe baza rezultatelor unui studiu dublu-orb, controlat cu un comparator activ, în care la 600 pacienți netratați anterior s-a administrat

timp de 144 săptămâni tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) sau stavudină (n = 301), în asociere cu lamivudină și efavirenz.

Studii clinice la pacienți cu hepatită B: Evaluarea reacțiilor adverse din studiile la pacienți cu infecție cu VHB se bazează în principal pe experiența din două studii dublu-orb, controlate cu un comparator activ, efectuate la 641 pacienți adulți cu hepatită B cronică și boală hepatică compensată, la care s-a administrat tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil zilnic (n = 426) sau 10p mg adefovir dipivoxil zilnic (n = 215), timp de 48 săptămâni. Reacțiile adverse observate în cursul tratamentului continuu, timp de 384 săptămâni, corespund profilului de siguranță al tenofovirului disoproxil. După un declin inițial de aproximativ -4,9 ml/min (utilizând ecuația Cockcroft-Gault) sau -3,9 ml/min și 1,73 m² (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]) după primele 4 săptămâni de tratament, rata declinului anual al funcției renale după momentul inițial raportată la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil a fost de -1,41 ml/min pe an (utilizând ecuația Cockcroft-Gault) sau -0,74 ml/min și 1,73 m² pe an (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]).

Pacienți cu boală hepatică decompensată: Profilul de siguranță al tenofovirului disoproxil la pacienții cu boală hepatică decompensată a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu un comparator activ, (GS-US-174-0108), în care pacienților adulți li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau entecavir (n = 22) timp de 48 săptămâni.

În grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 7% dintre pacienți au întrerupt tratamentul ca urmare a apariției unui eveniment advers; 9% dintre pacienți au prezentat o creștere confirmată a creatininemiei de $\geq 0,5$ mg/dl sau o concentrație serică de fosfat confirmată de < 2 mg/dl până în săptămâna 48; nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile cu tratament combinat conținând tenofovir și grupul de tratament cu entecavir. După 168 săptămâni de tratament, 16% (7/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 4% (2/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 14% (3/22) dintre pacienții din grupul de tratament cu entecavir au prezentat intoleranță. 13% (6/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 13% (6/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 9% (2/22) dintre pacienții din grupul de tratament cu entecavir au prezentat o creștere confirmată a valorilor serice ale creatininei $\geq 0,5$ mg/dl sau o concentrație plasmatică confirmată de fosfat de < 2 mg/dl.

În cursul celor 168 săptămâni de tratament administrat pacienților cu boală hepatică decompensată, rata de deces a fost de 13% (6/45) la pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 11% (5/45) la pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 14% (3/22) la pacienții din grupul de tratament cu entecavir. Rata de apariție a carcinomului hepatocelular a fost de 18% (8/45) la pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 7% (3/45) la pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 9% (2/22) la pacienții din grupul de tratament cu entecavir.

Subiecții cu un scor CPT ridicat la momentul inițial au prezentat un risc mai mare de evenimente adverse (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu hepatită B cronică rezistentă la lamivudină: În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat (GS-US-174-0121), în care la 280 pacienți cu rezistență la lamivudină s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 141) sau emtricitabină/tenofovir disoproxil (n = 139) timp de 240 săptămâni, nu au fost identificate reacții adverse noi la tenofovir disoproxil.

Reacțiile adverse considerate (cel puțin posibil) a fi asociate tratamentului sunt prezentate mai jos, clasificate în funcție de aparatele, organele și sistemele afectate și în funcție de frecvența de apariție. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 2: Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil, pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață

Frecvență	Tenofovir disoproxil
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Foarte frecvente:	hipofosfatemie ¹
Mai puțin frecvente:	hipokaliemie ¹
Rare:	acidoză lactică
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	amețeli
Frecvente:	cefalee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	
Foarte frecvente:	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:	pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	valori crescute ale transaminazelor serice
Rare:	steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Foarte frecvente:	erupții cutanate tranzitorii
Rare:	angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente:	densitate minerală osoasă scăzută ³
Mai puțin frecvente:	rabdomioliză ¹ , slăbiciune musculară ¹
Rare:	osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1, 2} , miopatie ¹
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Mai puțin frecvente:	valori crescute ale creatininemiei, tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi)
Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ² , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	astenie
Frecvente:	fatigabilitate

¹ Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu de tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

² Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență "mai puțin frecvente" a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

³ Frecvența acestei reacții adverse a fost estimată pe baza datelor privind siguranța derivate din diferite studii clinice cu TDF la pacienții infectați cu VHB. Vezi și pct. 4.4 și 5.1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

HIV-1 și hepatită B:

Insuficiență renală

Deoarece Tenofovir disoproxil Zentiva poate determina leziuni renale, se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4 și 4.8 *Sumarul profilului de siguranță*). În general, tubulopatia renală proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți, scăderea valorilor clearance-ului creatininei nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată, sau pacienții cărora li se

administrează concomitent medicamente nefrotoxice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

Acidoza lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică doar cu tenofovir disoproxil sau în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi pacienții cu boală hepatică decompensată sau pacienții cărora li se administrează medicamente concomitente cunoscute a produce acidoză lactică prezintă un risc crescut de a manifesta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv evoluție letală.

HIV-1:

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutatei corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Hepatită B:

Exacerbări ale hepatitei în timpul tratamentului

În studii clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide, creșterile concentrațiilor ALT > 10 ori LSVN (limita superioară a valorilor normale) în timpul tratamentului și > 2 ori față de momentul inițial au apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu tenofovir dipivoxil. Creșterile concentrațiilor ALT au avut un timp median de debut de 8 săptămâni și s-au normalizat prin continuarea tratamentului și, în majoritatea cazurilor au fost asociate cu o reducere $\geq 2 \log_{10}$ copii/ml a încărcăturii virale care a precedat sau a coincis cu creșterea concentrației ALT. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului

După întreruperea tratamentului pentru infecția cu VHB, la pacienții infectați cu VHB au apărut semne clinice și de laborator indicând exacerbări ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

HIV-1

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe două studii clinice randomizate (studiile GS-US-104-0321 și GS-US-104-0352) efectuate la 184 pacienți pediatrici (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani) infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau placebo/medicament comparator activ (n = 91) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate la pacienții pediatrici cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil efectuate la adulți (vezi pct. 4.8 *Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse* și 5.1). La pacienții pediatrici s-au raportat scăderi ale DMO. La adolescenții infectați cu HIV-1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecții tratați cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecții care au primit placebo. La copiii infectați cu HIV-1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecții care au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât

cele observate la subiecții care au rămas la schema de tratament conținând stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În studiul GS-US-104-0352, 8 din 89 pacienți copii și adolescenți (9,0%) expuși la tenofovir disoproxil (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil fiind de 311 săptămâni) au întrerupt tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil. Șapte pacienți au avut valori ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimate cuprinse între 70 și 90 ml/min și 1,73 m². Dintre aceștia, la 3 pacienți s-a manifestat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a RFG estimate, care s-a ameliorat după întreruperea administrării de tenofovir disoproxil

Hepatită B cronică

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe un studiu clinic randomizat (studiul GS-US-174-0115) efectuat la 106 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu hepatită B cronică, cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni și pe un studiu randomizat (Studiul GS-US-174-0144) la 89 pacienți cu hepatită B cronică (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n=60) sau placebo (n=29) timp de 48 săptămâni. Reacțiile adverse observate la pacienții copii și adolescenții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil au corespuns celor observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8 *Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse* și 5.1).

La pacienții copii și adolescenți infectați cu VHB, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, s-au observat scăderi ale DMO. Valorile scorului Z al DMO observate la subiecții tratați cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecții care au primit placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienți

Vârșnici

Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării de tenofovir disoproxil la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală

Deoarece tenofovir disoproxil poate determina toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la pacienți adulți cu insuficiență renală, cărora li se administrează Tenofovir disoproxil Zentiva (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil la pacienții pediatrici cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8 și 5.3) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere.

Conduită terapeutică

Tenofovirusul poate fi îndepărtat din organism prin hemodializă; valoarea mediană a clearance-ului de tenofovir prin hemodializă este de 134 ml/min. Nu se cunoaște dacă tenofovirusul poate fi eliminat prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic; inhibitori nucleozidici și nucleotidici de reverstranscriptază,
codul ATC: J05AF07

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fosfatul de tenofovir disoproxil este sarea de fosfat a promedicamentului tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil este absorbit și convertit în substanța activă tenofovir, care este un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid). Tenofovir este ulterior convertit sub acțiunea unor enzime celulare exprimate constitutiv în metabolitul său activ, tenofovir difosfat, care întrerupe obligat lanțul. Tenofovir difosfat are un timp de înjumătățire la nivel intracelular de 10 ore, în celulele sanguine mononucleare periferice (CSMP) activate, și de 50 ore, în cele în repaus. Tenofovir difosfat inhibă reverstranscriptaza HIV-1 și polimeraza VHB prin competiția directă pentru legarea de substratul dezoxiribonucleotidic natural, iar după încorporarea în ADN, prin întreruperea lanțului de ADN. Tenofovir difosfat este un inhibitor slab al polimerazelor celulare α , β , și γ . În experimentele *in vitro*, tenofovir nu a evidențiat niciun efect asupra sintezei de ADN mitocondrial sau producerii de acid lactic, la concentrații de până la 300 $\mu\text{mol/l}$.

Date cu privire la HIV

Activitatea antivirală HIV in vitro: Concentrația de tenofovir necesară pentru o inhibiție de 50% (CE50) a tulpinii sălbatice de laborator HIV-1IIB este de 1-6 $\mu\text{mol/l}$, în liniile de celule limfoide, și de 1,1 $\mu\text{mol/l}$, pentru izolatele primare de HIV-1 subtipul B din CSMP. De asemenea, tenofovirusul este activ asupra subtipurilor A, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 și asupra HIVBaL în monocitele/macrofagele primare. *In vitro*, tenofovir are acțiune asupra HIV-2, cu o CE50 de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ în celulele MT-4.

Rezistența: *In vitro* și la unii pacienți (vezi Eficacitate și siguranță clinică), s-a observat un proces de selecție a tulpinilor de HIV-1 cu o sensibilitate la tenofovir diminuată și prezentând mutația K65R la nivelul reverstranscriptazei. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care prezintă tulpini cu mutația K65R (vezi pct. 4.4). În plus, tenofovirusul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la tenofovir.

Studiile clinice la pacienți tratați anterior au evaluat activitatea anti-HIV a 245 mg tenofovir disoproxil împotriva tulpinilor de HIV-1 cu rezistență la inhibitori nucleozidici. Rezultatele indică faptul că pacienții cu HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinici (MAT), incluzând fie mutațiile M41L sau L210W la nivelul reverstranscriptazei, au prezentat un răspuns scăzut la tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele tenofovirusului disoproxil la pacienții infectați cu HIV-1, tratați și netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost demonstrate în studii cu durata de 48 săptămâni și respectiv de 144 săptămâni.

În studiul GS-99-907, 550 pacienți adulți tratați anterior au fost tratați cu placebo sau cu 245 mg tenofovir disoproxil, timp de 24 săptămâni. La inițierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 427 celule/mm³, valoarea medie a ARN HIV-1 în plasmă a fost de 3,4 log₁₀ copii/ml (78% dintre pacienți au avut o încărcătură virală < 5000 copii/ml), iar durata medie a tratamentelor anti-HIV anterioare a fost de 5,4 ani. Analiza genotipică, efectuată la inițierea studiului pe izolatele HIV obținute de la 253 pacienți, a indicat că, la 94% dintre pacienți, HIV-1 a prezentat mutații de rezistență asociate inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază, la 58% a prezentat

mutații asociate inhibitorilor de protează și la 48% a prezentat mutații asociate inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază.

În săptămâna 24, media modificărilor în timp față de momentul inițial (DAVG24) a valorilor plasmatiche \log_{10} ale ARN HIV-1 a fost de $-0,03 \log_{10}$ copii/ml și de $-0,61 \log_{10}$ copii/ml pentru pacienții tratați cu placebo și respectiv cu 245 mg tenofovir disoproxil ($p < 0,0001$). În săptămâna 24, a fost observată o diferență statistic semnificativă, în favoarea tratamentului cu 245 mg tenofovir disoproxil, în media modificărilor în timp față de momentul inițial (DAVG24) a numărului de celule CD4 ($+13$ celule/ mm^3 pentru 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu -11 celule/ mm^3 pentru placebo, valoarea $p = 0,0008$). Răspunsul antiviral la tenofovir disoproxil s-a menținut pe parcursul a 48 săptămâni (DAVG48 a fost $-0,57 \log_{10}$ copii/ml, iar proporția pacienților cu ARN HIV-1 sub 400 sau 50 copii/ml a fost de 41% și, respectiv, 18%). Opt (2%) pacienți tratați cu 245 mg tenofovir disoproxil au dezvoltat mutația K65R în primele 48 săptămâni.

Faza cu design dublu-orb, controlată cu un comparator activ, cu durata de 144 săptămâni, a studiului GS-99-903 a evaluat eficacitatea și siguranța administrării a 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu stavudina utilizată în asociere cu lamivudină și efavirenz, la pacienți adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu medicamente antiretrovirale. La inițierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 279 celule/ mm^3 , valoarea medie a ARN HIV-1 în plasmă a fost de $4,91 \log_{10}$ copii/ml, 19% dintre pacienți au prezentat infecție simptomatică cu HIV-1, iar 18% au avut SIDA. Pacienții au fost clasificați în funcție de ARN HIV-1 și de numărul celulelor CD4 la inițierea studiului. Patruzeci și trei la sută dintre pacienți au prezentat o încărcătură virală > 100000 copii/ml, iar 39% au prezentat un număr de celule CD4 < 200 celule/ml.

Analiza datelor în funcție de „intenția de a trata” (absența datelor și modificarea terapiei antiretrovirale (TAR) fiind considerate drept eșec) a arătat că procentul de pacienți cu ARN HIV-1 sub 400 copii/ml și 50 copii/ml, după 48 săptămâni de tratament, a fost de 80% și, respectiv, 76% la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 84% și 80%, la grupul tratat cu stavudină. După 144 săptămâni de tratament, procentul de pacienți cu ARN HIV-1 sub 400 copii/ml și 50 copii/ml a fost de 71% și, respectiv, 68% în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 64% și 63%, în grupul tratat cu stavudină

După 48 săptămâni de tratament, media modificărilor față de momentul inițial pentru ARN HIV-1 și numărul de celule CD4 a fost similară pentru ambele grupuri de tratament ($-3,09$ și $-3,09 \log_{10}$ copii/ml; $+169$ și 167 celule/ mm^3 la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil și, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). După 144 săptămâni de tratament, media modificărilor față de momentul inițial s-a menținut la valori similare la ambele grupuri de tratament ($-3,07$ și $-3,03 \log_{10}$ copii/ml; $+263$ și $+283$ celule/ mm^3 la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil și, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). Indiferent de valorile inițiale ale ARN HIV-1 și de numărul de celule CD4, tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a determinat, în mod constant, apariția unui răspuns terapeutic.

Mutația K65R s-a produs într-un procent ușor mai mare la pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil, față de grupul tratat cu comparatorul activ (2,7%, comparativ cu 0,7%). Rezistența la efavirenz sau lamivudină fie a precedat, fie a coincis cu apariția mutației K65R în toate cazurile. Opt pacienți au prezentat HIV cu mutația K65R în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, dintre care șapte au apărut în primele 48 săptămâni de tratament, iar ultima s-a produs în săptămâna 96. Până în săptămâna 144 nu s-au observat alte cazuri de apariție a mutației K65R. La un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil s-a observat apariția substituției virale K70E. Conform rezultatelor analizelor genotipice și fenotipice, nu s-au evidențiat alte modalități de apariție a rezistenței la tenofovir.

Date cu privire la VHB

Activitatea antivirală împotriva VHB in vitro: Activitatea antivirală *in vitro* a tenofovir împotriva VHB a fost evaluată în linia celulară HepG2 2.2.15. Valorile CE50 pentru tenofovir s-au situat în intervalul 0,14-1,5 $\mu\text{mol/l}$, cu valori CC50 (concentrația citotoxică 50%) $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Rezistența: Nu s-au identificat mutații ale VHB asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil (vezi *Eficacitate și siguranță clinică*). În testele pe bază de celule, tulpinile VHB care exprimă mutații

rtV173L, rtL180M și rtM204I/V asociate cu rezistența la lamivudină și telbivudină au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,7-3,4 ori față de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB care exprimă mutații rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V și rtM250V asociate cu rezistența la entecavir au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,6-6,9 ori față de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB care exprimă mutațiile asociate cu rezistența la adefovir rtA181V și rtN236T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE50 de 2,9-10 ori mai mari față de cele ale tulpinii sălbatice a virusului. Virusurile conținând mutația rtA181T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE50 de 1,5 ori mai mari față de cea a tulpinii sălbatice a virusului.

Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul bolii hepatice compensate și decompensate se bazează pe răspunsurile virusologice, biochimice și serologice la adulți cu hepatită B cronică cu Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ. Pacienții tratați au inclus pacienți netratați anterior, tratați anterior cu lamivudină, tratați anterior cu adefovir dipivoxil, precum și pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial. Beneficiul terapeutic a fost demonstrat, de asemenea, pe baza răspunsurilor histologice la pacienții cu boală hepatică compensată.

Experiența la pacienți cu boală hepatică compensată tratați timp de 48 săptămâni (studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103)

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate rezultatele obținute timp de 48 săptămâni, din două studii dublu-orb, randomizate, de fază 3, care au comparat tenofovir disoproxil și adefovir dipivoxil la pacienți adulți cu boală hepatică compensată. Studiul GS-US-174-0103 a fost efectuat la 266 pacienți (randomizați și tratați) cu Ag HBe pozitiv în timp ce studiul GS-US-174-0102 a fost efectuat la 375 pacienți (randomizați și tratați) cu Ag HBe negativ și Ac HBe pozitiv.

În ambele studii, tenofovir disoproxil a fost semnificativ superior adefovir dipivoxil în ceea ce privește criteriul final principal de eficacitate a răspunsului complet (definit prin valori ADN VHB < 400 copii/ml și îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte, fără agravarea scorului Knodell pentru leziuni de fibroză). Tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a fost de asemenea asociat cu un procent semnificativ mai mare de pacienți cu valori ADN VHB < 400 copii/ml, în comparație cu tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil. Ambele tratamente au condus la rezultate similare în privința răspunsului histologic (definit prin îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză) în săptămâna 48 (vezi Tabelul 3 de mai jos).

În studiul GS-US-174-0103, un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul cu tenofovir disoproxil față de grupul cu adefovir dipivoxil, au avut valori normalizate ale ALT și au prezentat dispariția Ag HBs în săptămâna 48 (vezi Tabelul 3 de mai jos).

Tabelul 3: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv în săptămâna 48

Parametru	Studiul 174-0102 (Ag HBe negativ)		Studiul 174-0103 (Ag HBe pozitiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Răspuns complet (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Răspuns histologic (%)^b	72	69	74	68

Parametru	Studiul 174-0102 (Ag HBe negativ)		Studiul 174-0103 (Ag HBe pozitiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Scăderea mediană a ADN VHB față de valoarea inițială^c (log ₁₀ copii/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
ADN VHB (%) < 400 copii/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizarea ALT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Disparația/seroconversia Ag HBe Disparația/seroconversia Ag HBs	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* Valoarea p față de adefovir dipivoxil < 0,05.

^a Răspunsul complet definit ca valori ale ADN VHB < 400 copii/ml și îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

^b Îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

^c Modificarea mediană față de valoarea inițială a ADN VHB reflectă diferența dintre valoarea inițială a ADN VHB și limita de detecție (LDD) a testului.

^d Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste LSVN la momentul inițial. n/a = *not applicable* (nu este cazul).

Tenofovir disoproxil a fost asociat cu un procent semnificativ mai mare de pacienți cu valori ADN VHB nedetectabile (< 169 copii/ml [< 29 UI/ml]; limita de cuantificare a testului VHB Roche Cobas Taqman) când a fost comparat cu adefovir dipivoxil (studiul GS-US-174-0102; 91%, 56% și respectiv studiul GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Când studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103 au fost combinate, răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienții tratați (n = 51) și netratați (n = 375) anterior cu nucleozide și la pacienți cu valori normale (n = 21) și anormale (n = 405) ale ALT la momentul inițial. Patruzeci și nouă din cei 51 pacienți tratați anterior cu nucleozide fuseseră tratați anterior cu lamivudină. Șaptezeci și trei la sută dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide și 69% dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide au obținut un răspuns complet la tratament; 90% dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide și 88% dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide au obținut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml. Toți pacienții cu valori normale ale ALT la momentul inițial și 88% dintre pacienții cu valori anormale ale ALT la momentul inițial au obținut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml.

Experiența acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103

În studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103, după o administrare de tip dublu-orb a tratamentului timp de 48 săptămâni (245 mg tenofovir disoproxil sau 10 mg adefovir dipivoxil), pacienții au trecut, fără întrerupere, la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis. În studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103, 77% și 61% dintre pacienți au continuat participarea la studiu timp de 384 săptămâni. Tratamentul continuu cu tenofovir disoproxil a menținut supresia virală și răspunsurile biochimice și serologice până în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 (vezi Tabelele 4 și 5 de mai jos).

Tabelul 4: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ, în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 de tratament administrat deschis

Studiul 174-0102 (Ag HBe negativ)												
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxil n = 125					
Săptămână	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
ADN VHB (%) < 400 copii/ml (< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizarea ALT^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%)												
Dispariția/sero conversia Ag HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Dispariția/sero conversia Ag HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu definit în protocol, precum și pacienții care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluși la numitor.

^b Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 48 săptămâni.

^c Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 48 săptămâni.

^d Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste LSVN la momentul inițial.

^e Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 96 săptămâni.

^f Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 96 săptămâni.

^g Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 144 săptămâni.

^h Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 144 săptămâni.

ⁱ Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 192 săptămâni.

^j Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 192 săptămâni.

^k Un pacient din acest grup a devenit Ag HBs negativ pentru prima dată la vizita din săptămâna 240 și participă în continuare la studiu la momentul de referință pentru date (*cut-off*). Însă la vizita ulterioară s-a confirmat în cele din urmă pierderea Ag HBs de către subiect.

^l Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 240 săptămâni.

^m Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 240 săptămâni.

ⁿ Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier excluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KM-tenofovir disoproxil).

^o Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 336 săptămâni.

^p Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 336 săptămâni.

n/a = *not applicable* (nu este cazul)

Tabelul 5: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe pozitiv, în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 de tratament administrat deschis

Studiul 174-0103 (Ag HBe pozitiv)												
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxil n = 90					
Săptămână	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
ADN VHB (%) < 400 copii/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizarea ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%)												
Dispariția/sero conversia Ag HBe	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Dispariția/sero conversia Ag HBs	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 Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu definit în protocol, precum și pacienții care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluși la numitor.

^b Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 48 săptămâni.

^c Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 48 săptămâni.

^d Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste LSVN la momentul inițial.

^e Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 96 săptămâni.

^f tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 96 săptămâni.

^g Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier incluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KM-ITT).

^h Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 144 săptămâni.

ⁱ Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 144 săptămâni.

^j Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 192 săptămâni.

^k Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 192 săptămâni.

^l Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier excluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KM-tenofovir disoproxil).

^m Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 240 săptămâni.

ⁿ Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu de tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 240 săptămâni.

^o Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 336 săptămâni.

^p Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 336 săptămâni.

Pentru 331/489 pacienți care au rămas în studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103 în săptămâna 240 au fost disponibile datele pereche ale biopsiei hepatice de la momentul inițial și din săptămâna 240 (vezi Tabelul 6 de mai jos). Nouăzeci și cinci de procente (225/237) dintre pacienții fără ciroză la momentul inițial și 99% (93/94) dintre pacienții cu ciroză la momentul inițial nu au prezentat nicio modificare sau au prezentat o îmbunătățire a leziunilor de fibroză (scor Ishak pentru leziunile de fibroză). Dintre cei 94 pacienți cu ciroză la momentul inițial (scor Ishak pentru leziunile de fibroză):

5-6), la 26% (24) nu s-a produs nicio modificare a scorului Ishak pentru leziunile de fibroză, iar la 72% (68) s-a observat regresia cirozei până în săptămâna 240, cu o reducere a scorului Ishak pentru leziunile de fibroză de cel puțin 2 puncte.

Tabelul 6: Răspunsul histologic (%) la subiecții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv în săptămâna 240, comparativ cu momentul inițial

	Studiul 174-0102 (Ag HBe negativ)		Studiul 174-0103 (Ag HBe pozitiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxil n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxil n = 90 ^d
Răspuns histologic ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populația utilizată pentru analiza histologiei a inclus numai pacienți cu date disponibile referitoare la biopsia hepatică (date lipsă=excluzi) până în săptămâna 240. S-a exclus răspunsul după adăugarea emtricitabinei (17 subiecți în total în ambele studii).

^b Îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

^c Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 192 săptămâni.

^d Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 192 săptămâni.

Experiența la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV tratați anterior cu lamivudină

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, cu durata de 48 săptămâni, la care s-au administrat 245 mg tenofovir disoproxil la pacienții adulți cu infecție concomitentă cu HIV-1 și hepatită B cronică tratați anterior cu lamivudină (studiul ACTG 5127), concentrațiile serice medii de ADN VHB la momentul inițial la pacienții randomizați în grupul tratat cu tenofovir au fost 9,45 log₁₀ copii/ml (n = 27). Tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a fost asociat cu o modificare medie a concentrațiilor serice de ADN VHB de -5,74 log₁₀ copii/ml (n = 18) față de momentul inițial, la pacienții pentru care au existat date disponibile pe parcursul a 48 săptămâni. În plus, 61% dintre pacienți au avut valori normale ale ALT în săptămâna 48.

Experiența la pacienții cu replicare virală persistentă (studiul GS-US-174-0106)

Eficacitatea și siguranța a 245 mg tenofovir disoproxil sau 245 mg tenofovir disoproxil împreună cu 200 mg emtricitabină au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb (studiul GS-US-174-0106) la pacienți adulți Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ care au prezentat viremie persistentă (valori ale ADN VHB ≥ 1000 copii/ml) în timpul tratamentului cu 10 mg adefovir dipivoxil, timp de peste 24 săptămâni. La momentul inițial, 57% dintre pacienții randomizați în grupul tratat cu tenofovir disoproxil, comparativ cu 60% dintre pacienții randomizați în grupul tratat cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, fuseseră tratați anterior cu lamivudină. În total, în săptămâna 24, tratamentul cu tenofovir disoproxil a determinat la 66% (35/53) dintre pacienți valori ADN VHB < 400 copii/ml (< 69 UI/ml), comparativ cu 69% (36/52) dintre pacienții tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil (p = 0,672). În plus, 55% (29/53) dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil au prezentat valori ADN VHB nedetectabile (< 169 copii/ml [< 29 UI/ml]); limita de cuantificare a testului VHB Roche Cobas TaqMan), comparativ cu 60% (31/52) dintre pacienții tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil (p = 0,504). Comparațiile între grupele de tratament după săptămâna 24 sunt dificil de interpretat deoarece investigatorii au avut posibilitatea de a intensifica tratamentul cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, administrate deschis. Sunt în desfășurare studii pe termen lung pentru evaluarea raportului beneficiu/risc al dublei terapii cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, la pacienții infectați doar cu VHB.

Experiența la pacienții cu boală hepatică decompensată tratați timp de 48 săptămâni (studiul

GS-US-174-0108)

Studiul GS-US-174-0108 este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, de evaluare a siguranței și eficacității tenofovirului disoproxil (n = 45), ale emtricitabinei în asociere cu tenofovir disoproxil (n = 45) și ale entecavirului (n = 22) la pacienți cu boală hepatică decompensată. În grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, pacienții au avut un scor CPT mediu de 7,2, valori medii ale ADN VHB de 5,8 log₁₀ copii/ml și valori serice medii ale ALT de 61 U/l la momentul inițial. Un procent 42% (19/45) dintre pacienți au fost tratați anterior cu lamivudină timp de cel puțin 6 luni, 20% (9/45) dintre pacienți au fost tratați anterior cu adefovir dipivoxil, iar 9 din 45 pacienți (20%) au prezentat mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial. Criteriile de evaluare finale asociate privind siguranța au fost întreruperea tratamentului ca urmare a apariției unui eveniment advers și creșterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl sau o concentrație plasmatică confirmată de fosfat de < 2 mg/dl.

La pacienții cu scoruri CPT ≤ 9, 74% (29/39) din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 94% (33/35) din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil s-au obținut valori ale ADN VHB de < 400 copii/ml după 48 săptămâni de tratament.

În total, datele obținute din acest studiu sunt prea limitate pentru a trage concluzii definitive cu privire la comparația între tratamentul cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil față de tratamentul cu tenofovir disoproxil (vezi Tabelul 7 de mai jos).

Tabelul 7: Parametri de siguranță și eficacitate la pacienți cu boală hepatică decompensată în săptămâna 48

Parametru	Studiul 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabină 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg sau 1 mg) n = 22
Intoleranță (întreruperea permanentă a administrării medicamentului de studiu ca urmare a apariției unui eveniment advers asociat tratamentului) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Creșterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl de la momentul inițial sau concentrații plasmatiche confirmate de fosfat de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
Valori ADN VHB n (%) < 400 copii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
Valori ALT n (%) Valori normale ale ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Scădere ≥ 2 puncte a CPT de la momentul inițial n(%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Modificare medie față de momentul inițial a scorului CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Modificare medie față de momentul inițial a scorului MELD [Modelul pentru boală hepatică în stadiu final]	-1.8	-2.3	-2.6

^a valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conține tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 0,622,

^b valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conține tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 1,000.

Experiența acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiul GS-US-174-0108

Pe baza unei analize în care nefinalizarea tratamentului sau înlocuirea acestuia au fost considerate a reprezenta un eșec terapeutic, la 50% (21/42) dintre subiecții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, 76% (28/37) dintre subiecții cărora li s-a administrat emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 52% (11/21) dintre subiecții cărora li s-a administrat entecavir s-au observat valori ale ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 168.

Experiența la pacienții cu VHB rezistent la lamivudină la 240 săptămâni (studiul GS-US-174-0121)
Eficacitatea și siguranța tenofovirului disoproxil 245 mg au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat (GS-US-174-0121) la pacienți Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ (n = 280), cu boală hepatică compensată, viremie (valori ale ADN VHB ≥ 1000 UI/ml), și dovezi genotipice de rezistență la lamivudină (rtM204I/V +/- rtL180M). Doar cinci pacienți au prezentat mutații asociate cu rezistența la adefovir la momentul inițial. O sută patruzeci și unu și 139 subiecți adulți au fost randomizați într-un grup tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, într-un grup tratat cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil. Caracteristicile demografice la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament: La momentul inițial, 52,5% dintre subiecți aveau Ag HBe negativ, 47,5% aveau Ag HBe pozitiv, concentrațiile medii de ADN VHB erau de 6,5 log₁₀ copii/ml și, respectiv, concentrația medie a ALT era de 79 U/l.

După 240 săptămâni de tratament, 117 din 141 subiecți (83%) randomizați pentru tenofovir disoproxil aveau valori ADN VHB < 400 copii/ml, iar la 51 din 79 subiecți (65%) apăruse normalizarea valorilor ALT. După 240 săptămâni de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil, 115 din 139 subiecți (83%) aveau valori ADN VHB < 400 copii/ml, iar la 59 din 83 subiecți (71%) apăruse normalizarea valorilor ALT. Dintre subiecții cu Ag HBe pozitiv randomizați pentru tenofovir disoproxil, 16 din 65 subiecți (25%) au prezentat dispariția Ag HBe, iar 8 din 65 subiecți (12%) au prezentat seroconversie anti-HBe până în săptămâna 240. La subiecții cu Ag HBe pozitiv randomizați pentru emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil, 13 din 68 subiecți (19%) au prezentat dispariția Ag HBe, iar 7 din 68 subiecți (10%) au prezentat seroconversie anti-HBe până în săptămâna 240. Doi dintre subiecții randomizați pentru tenofovir disoproxil au prezentat dispariția Ag HBs până în săptămâna 240, însă fără seroconversia anti-HBs. Cinci subiecți randomizați pentru emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil au prezentat dispariția Ag HBs, iar 2 dintre acești 5 subiecți au prezentat seroconversie anti-HBs.

Rezistența clinică

Patru sute douăzeci și șase pacienți cu Ag HBe negativ (GS-US-174-0102, n = 250) și cu Ag HBe pozitiv (GS-US-174-0103, n = 176), randomizați de la început pentru tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, au fost evaluați cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul inițial. Evaluările genotipice efectuate la toți pacienții cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutații asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

Două sute cincisprezece pacienți cu Ag HBe negativ (GS-US-174-0102, n = 125) și cu Ag HBe pozitiv (GS-US-174-0103, n = 90), randomizați de la început pentru tratamentul cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, au fost evaluați cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul inițial. Evaluările genotipice efectuate la toți pacienții cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutații asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

În studiul GS-US-174-0108, la 45 pacienți (incluzând 9 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial) s-a administrat tenofovir disoproxil timp de până la 168 săptămâni. Au fost disponibile date privind genotiparea pentru izolatele VHB perechi

de la momentul inițial și sub tratament pentru 6/8 pacienți cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 48. Pentru aceste izolate nu s-au identificat substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil. S-a efectuat analiza genotipică a VHB la 5 subiecți din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, după săptămâna 48. Nu a fost observată existența unor substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil la niciunul dintre subiecți.

În studiul GS-US-174-0121, 141 pacienți cu substituții asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial au primit tenofovir disoproxil timp de până la 240 săptămâni. Cumulativ, au existat 4 pacienți care au manifestat un episod viremic (ADN VHB > 400 copii/ml) la ultimul moment specific în tratamentul cu tenofovir disoproxil. Cu privire la aceștia, au fost disponibile date privind izolatele VHB perechi de la momentul inițial și sub tratament pentru 2 din 4 pacienți. Pentru aceste izolate nu s-au identificat substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

Într-un studiu pediatric (GS-US-174-0115), la 52 pacienți (incluzând 6 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial) s-a administrat inițial tenofovir disoproxil în regim orb timp de până la 72 săptămâni după care 51/52 de pacienți au trecut la tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). S-au efectuat evaluări de genotipare la toți pacienții din acest grup cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 48 (n = 6) în săptămâna 72 (n = 5), în săptămâna 96 (n = 4), în săptămâna 144 (n = 2) și în săptămâna 192 (n = 3). La cincizeci și patru de pacienți (inclusiv 2 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial) s-a administrat inițial tratament cu placebo în regim orb timp de 72 de săptămâni, iar 52/54 de pacienți au trecut apoi la tratamentul cu tenofovir disoproxil (grupul PLB-tenofovir disoproxil). S-au efectuat evaluări de genotipare la toți pacienții din acest grup cu ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 96 (n = 17), în săptămâna 144 (n = 7) și în săptămâna 192 (n = 8). Pentru aceste izolate nu s-au identificat substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

Într-un studiu la copii și adolescenți (GS-US-174-0144), datele genotipice provenite de la izolatele de VHB grupate, de la momentul inițial și din timpul tratamentului, de la pacienții care au primit tenofovir disoproxil în regim orb, au fost disponibile pentru 9 din 10 pacienți în săptămâna 48 care au prezentat ADN VHB plasmatic > 400 copii/ml. Datele genotipice provenite de la izolatele de VHB grupate, de la momentul inițial și din timpul tratamentului, de la pacienții care au trecut la tenofovir disoproxil în regim deschis de la tenofovir disoproxil în regim orb (grupa TDF-TDF) sau de la placebo (grupa PLB-TDF) după cel puțin 48 de săptămâni de tratament în orb au fost disponibile pentru 12 din 16 pacienți în săptămâna 96, 4 din 6 pacienți în săptămâna 144 și 4 din 4 pacienți în săptămâna 192, care au prezentat ADN VHB plasmatic > 400 copii/ml. Nu au fost identificate substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil în aceste izolate până în săptămânile 48, 96, 144 sau 192.

Copii și adolescenți

HIV-1: În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, infectați cu HIV-1, tratați anterior, au fost tratați cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau li s-a administrat placebo (n = 42) în asociere cu o schemă de tratament de fond optimizată, timp de 48 săptămâni. Din cauza limitărilor studiului, beneficiul tenofovirului disoproxil față de placebo nu a fost demonstrat pe baza nivelurilor valorilor ARN HIV-1 în plasmă în săptămâna 24. Totuși, se preconizează un beneficiu pentru populația de adolescenți pe baza extrapolării datelor pentru adulți și a datelor comparative de farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

La pacienții la care s-a administrat tenofovir disoproxil sau placebo, valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale a fost -1,004 și, respectiv -0,809, iar valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp era -0,866 și, respectiv -0,584 la momentul inițial. Modificările medii în săptămâna 48 (sfârșitul fazei dublu-orb) au fost de -0,215 și, respectiv -0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și de -0,254 și, respectiv -0,179 pentru scorul Z la nivelul întregului corp, pentru grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și, respectiv pentru grupul placebo. Rata medie a creșterii DMO a fost mai mică la grupul de tratament cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul placebo. În săptămâna 48, șase adolescenți din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și un adolescent din grupul placebo au prezentat o scădere semnificativă a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale (definită ca o scădere > 4%). În rândul a 28 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni,

scorurile Z ale DMO au scăzut cu -0,341 pentru zona lombară a coloanei vertebrale și cu -0,458 pentru întregul corp.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienți tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cu supresie virologică stabilă cu scheme de tratament conținând stavudină sau zidovudină au fost randomizați fie pentru a se înlocui stavudina sau zidovudina cu tenofovir disoproxil (n = 48), fie pentru a li se administra în continuare schema inițială de tratament (n = 49) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 92% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au prezentat concentrații ARN HIV-1 < 400 copii/ml. Diferența dintre proporțiile de pacienți la care s-a menținut o valoare < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost influențată în principal de numărul mare de întreruperi ale participării în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 94% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au avut concentrații ARN HIV-1 < 400 copii/ml în săptămâna 48.

La pacienții copii și adolescenți s-au raportat scăderi ale DMO. La pacienții tratați cu tenofovir disoproxil, respectiv cu stavudină sau zidovudină, valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale a fost -1,034 și respectiv -0,498, iar valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp era -0,471 și respectiv -0,386 la momentul inițial. Modificările medii în săptămâna 48 (sfârșitul fazei de randomizare) au fost de 0,032 și respectiv 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și de -0,184 și respectiv -0,027 pentru scorul Z la nivelul întregului corp, pentru grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și respectiv pentru grupurile de tratament cu stavudină și zidovudină. Rata medie a câștigului de masă osoasă la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale în săptămâna 48 a fost similară între grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și grupul de tratament cu stavudină și zidovudină. Câștigul de masă osoasă la nivelul întregului corp a fost mai redus în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul de tratament cu stavudină și zidovudină. Un subiect tratat cu tenofovir disoproxil a prezentat o scădere semnificativă (> 4%) a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale în săptămâna 48, ceea nu s-a întâmplat pentru niciunul dintre subiecții tratați cu stavudină și zidovudină. Valorile scorului Z al DMO au scăzut cu -0,012 pentru nivelul zonei lombare și cu -0,338 pentru întregul corp la cei 64 subiecți tratați cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni. Valorile scorului Z al DMO nu au fost ajustate cu înălțimea și greutatea.

În studiul GS-US-104-0352, la 8 din cei 89 pacienți pediatrici (9,0%) expuși la tenofovir disoproxil a fost oprit tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar la 4 dintre aceștia a fost oprit tratamentul cu tenofovir disoproxil (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil 331 săptămâni).

Hepatită B cronică: În studiul GS-US-174-0115, 106 pacienți cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu infecție cronică cu VHB [valori ADN VHB $\geq 10^5$ copii/ml, concentrație serică crescută a ALT ($\geq 2 \times$ LSVN) sau antecedente de concentrație serică crescută a ALT în ultimele 24 luni] au fost tratați cu tenofovir disoproxil, 245 mg (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni. Pacienții trebuiau să fi fost netratați anterior cu tenofovir disoproxil, dar puteau să fi primit tratamente pe bază de interferon (> 6 luni înainte de selecție) sau orice altă terapie cu nucleozide/nucleotide anti-VHB, administrată pe cale orală, care să nu conțină tenofovir disoproxil (> 16 săptămâni înainte de selecție). În total, în săptămâna 72, 88% (46/52) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 0% (0/54) dintre pacienții din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml. Șaptezeci și patru la sută (26/35) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparație cu 31% (13/42) în grupul placebo. Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienții netratați (n = 20) și tratați (n = 32) anterior cu nucleozide/nucleotide, incluzând pacienții rezistenți la lamivudină (n = 6). Nouăzeci și cinci la sută dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide/nucleotide, 84% dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide/nucleotide și 83% dintre pacienții rezistenți la lamivudină au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 72. Treizeci și unu dintre cei 32 pacienți tratați anterior cu nucleozide/nucleotide au primit anterior tratament cu lamivudină. În săptămâna 72, 96% (27/28) dintre pacienții cu boală imună activă (valori

ADN VHB $\geq 10^5$ copii/ml, concentrația serică a ALT $> 1,5 \times \text{LSVN}$) în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și 0% (0/32) dintre pacienții din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml. Șaptezeci și cinci la sută (21/28) dintre pacienții cu boală imună activă în grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparație cu 34% (11/32) în grupul placebo.

După 72 de săptămâni de tratament randomizat în regim orb, fiecare subiect a putut trece la tratamentul cu tenofovir disoproxil în regim deschis până în săptămâna 192. După săptămâna 72, supresia virală s-a menținut la pacienții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil în regim Dublu- orb, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) dintre subiecții din grupul tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil au avut valoarea ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. În rândul subiecților cărora li s-a administrat placebo în perioada de tratament în regim dublu- orb, proporția de subiecți cu ADN VHB < 400 copii/ml a crescut brusc după ce au început tratamentul cu tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) dintre subiecții din grupul PLB-tenofovir disoproxil au avut valoarea ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. Proporția de subiecți cu normalizarea valorilor ALT în săptămâna 192 din grupul tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil a fost de 75,8% (25/33) în rândul celor care avuseseră Ag HBe pozitiv la momentul inițial și de 100,0% (2 din 2 subiecți) în rândul celor care avuseseră Ag HBe negativ la momentul inițial. Procentaje similare de subiecți din grupurile tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil și PLB-tenofovir disoproxil (37,5% și respectiv 41,7%) au prezentat seroconversie anti-HBe până în săptămâna 192.

Datele privind densitatea minerală osoasă (DMO) din Studiul GS-US-174-0115 sunt rezumate în Tabelul 8:

Tabelul 8: Evaluarea densității minerale osoase la momentul inițial, în săptămâna 72 și în săptămâna 192

	Momentul inițial		Săptămâna 72		Săptămâna 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Valoarea medie a scorului Z ^a (DS) al DMO la nivelul coloanei lombare	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Modificarea medie (DS) a scorului Z ^a al DMO la nivelul coloanei lombare față de momentul inițial	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Valoarea medie a scorului Z ^a (DS) al DMO la nivelul întregului corp	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Modificarea medie (DS) a scorului Z ^a al DMO la nivelul întregului corp față de momentul inițial	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Scădere de cel puțin 6% a DMO la nivelul coloanei lombare ^b	n/a	n/a	1,9% (1 subiect)	0%	3,8% (2 subiecți)	3,7% (2 subiecți)

	Momentul inițial		Săptămâna 72		Săptămâna 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Scădere de cel puțin 6% a DMO la nivelul întregului corp ^b	n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9% (1 subiect)
Creștere medie în % a DMO la nivelul coloanei lombare	n/a	n/a	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Creștere medie în % a DMO la nivelul întregului corp	n/a	n/a	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/a = not applicable (nu este cazul).

^a Scorurile Z ale DMO nu sunt ajustate în funcție de înălțime și greutate

^b Criteriu final primar de evaluare privind siguranța până în săptămâna 72

În studiul GS-US-174-0144, 89 pacienți cu Ag HBe negativ și pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cu hepatită B cronică, au fost tratați cu tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg, până la o doză maximă de 245 mg (n=60) sau placebo (n=29), o dată pe zi timp de 48 săptămâni. Subiecții trebuiau să fie neexpuși anterior la tenofovir disoproxil, cu ADN VHB >10⁵ copii/ml (~ 4,2 log₁₀ UI/ml) și ALT > 1,5 × limita superioară a valorilor normale (LSVN) la selecție. În săptămâna 48, 77% (46 din 60) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 7% (2 din 29) dintre pacienții din grupul tratat cu placebo au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml). Șaizeci și șase la sută (38 din 58) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat normalizarea valorilor ALT în săptămâna 48, comparativ cu 15% (4 din 27) din grupul tratat cu placebo. Douăzeci și cinci la sută (14 din 56) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și 24% (7 din 29) dintre pacienții din grupul tratat cu placebo au atins seroconversia Ag HBe în săptămâna 48.

Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la subiecții neexpuși anterior și la cei expuși anterior la tratament, 76% (38/50) dintre subiecții neexpuși anterior la tratament și 80% (8/10) dintre subiecții expuși anterior la tratament atingând ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48. Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost de asemenea similar la subiecții care au avut Ag HBe negativ, comparativ cu cei care au avut Ag HBe pozitiv la momentul inițial, 77% (43/56) dintre subiecții cu Ag HBe pozitiv și 75,0% (3/4) dintre cei cu Ag HBe negativ atingând ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48. Distribuția genotipurilor de VHB la momentul inițial a fost similară între grupurile tratate cu TDF și placebo. Majoritatea subiecților au avut fie genotipul C (43,8%), fie D (41,6%), cu o frecvență mai scăzută și similară a genotipurilor A și B (6,7% fiecare). Doar 1 subiect randomizat la grupul tratat cu TDF a avut genotipul E la momentul inițial. În general, răspunsurile la tratamentul cu tenofovir disoproxil au fost similare pentru genotipurile A, B, C și E [75-100% dintre subiecți au atins ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48], cu o rată mai scăzută de răspuns la subiecții cu infecție cu genotipul D (55%).

După cel puțin 48 de săptămâni de tratament randomizat în regim orb, fiecare subiect a putut trece la tratamentul cu tenofovir disoproxil în regim deschis până în săptămâna 192. După săptămâna 48, supresia virală s-a menținut la cei cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil în regim dublu orb urmat de tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul TDF-TDF): 83,3% (50/60 subiecți) din grupul TDF-TDF au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 192. Dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo în timpul perioadei de tratament dublu-orb, proporția de subiecți cu ADN VHB < 400 copii/ml a crescut brusc după administrarea de tratament cu TDF în regim deschis (grupul PLB-TDF): 62,1% (18/29) din subiecții din grupul PLB-TDF au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. Proporția de subiecți cu normalizarea valorilor ALT în săptămâna 192 din grupele TDF-TDF și PLB-TDF a fost de 79,3% și respectiv 59,3% (pe baza criteriilor de laborator centrale). Procente similare de subiecți din grupele TDF-TDF și PLB-TDF (33,9% și respectiv 34,5%) au prezentat seroconversie Ag HBe până în săptămâna 192. Niciun subiect din niciunul din cele două grupe de tratament nu a prezentat seroconversie Ag HBe în săptămâna 192. Ratele de răspuns la

tratamentul cu tenofovir disoproxil în săptămâna 192 s-au menținut pentru toate genotipurile A, B și C (80 – 100%) în grupul TDF-TDF. În săptămâna 192 s-a observat în continuare o rată de răspuns mai mică la subiecții cu infecție cu genotipul D (77%), dar cu o ameliorare comparativ cu rezultatele din săptămâna 48 (55%).

Datele privind densitatea minerală osoasă (DMO) provenite din studiul GS-US-174-0144 sunt sintetizate în Tabelul 9:

Tabelul 9: Evaluarea densității minerale osoase la momentul inițial, săptămâna 48 și săptămâna 192

	Momentul inițial		Săptămâna 48		Săptămâna 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Valoarea medie a scorului Z (DS) al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Modificarea medie (DS) a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale față de momentul inițial	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Valoarea medie a scorului Z (DS) al DMO la nivelul întregului corp	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Modificarea medie (DS) a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp față de momentul inițial	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Scăderea incidenței cumulative $\geq 4\%$ față de valoarea inițială DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Scăderea incidenței cumulative $\geq 4\%$ față de valoarea inițială DMO la nivelul întregului corp ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Creștere medie în % a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Creștere medie în % a DMO la nivelul întregului corp	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Nu este cazul

^a Niciun alt subiect nu a prezentat scădere $\geq 4\%$ a DMO după săptămâna 48

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tenofovir disoproxil la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în infecția cu HIV și infecția cronică cu virusul hepatitic B (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tenofovir disoproxil este un precursor esteric solubil în apă, care este rapid convertit *in vivo* la tenofovir și formaldehidă.

Tenofovir este convertit intracelular la tenofovir monofosfat și la componenta activă, tenofovir difosfat.

Absorbție

După administrarea orală de tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu HIV, tenofovirusul disoproxil este absorbit rapid și convertit la tenofovir. La pacienții infectați cu HIV administrarea de doze repetate de tenofovir disoproxil împreună cu alimente a determinat obținerea unor valori medii (VC%) ale C_{max} , ASC și C_{min} de 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng*oră/ml și, respectiv 64,4 (39,4%) ng/ml. Concentrațiile serice maxime de tenofovir au fost observate în probele recoltate la o oră după administrarea dozei în condiții de repaus alimentar, și la două ore după administrarea dozei împreună cu alimente. Biodisponibilitatea după administrare orală a tenofovirusului din tenofovir disoproxil, în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, a fost de aproximativ 25%. Administrarea de tenofovir disoproxil împreună cu alimente cu conținut crescut de lipide a crescut biodisponibilitatea orală, cu o creștere a ASC pentru tenofovir cu aproximativ 40% și a C_{max} cu aproximativ 14%. După prima doză de tenofovir disoproxil administrată pacienților după masă, valoarea mediană a C_{max} a fost cuprinsă între 213 și 375 ng/ml. Cu toate acestea, administrarea de tenofovir disoproxil împreună cu o masă ușoară nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii tenofovirusului.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al tenofovirusului la starea de echilibru a fost estimat la aproximativ 800 ml/kg. După administrarea orală de tenofovir disoproxil, tenofovirusul este distribuit în majoritatea țesuturilor, cele mai mari concentrații fiind atinse în rinichi, ficat, precum și în conținutul intestinal (studii preclinice). *In vitro*, legarea tenofovirusului de proteinele plasmatiche sau serice a fost $< 0,7\%$ și, respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au stabilit că tenofovir disoproxil și tenofovirusul nu sunt substraturi pentru izoenzimele citocromului P450. În plus, la concentrații de tenofovir semnificativ mai mari (de aproximativ 300 ori) decât cele observate *in vivo*, tenofovirusul nu a inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentelor mediată de principalele izoenzime ale citocromului P450 uman implicate în procesele de biotransformare (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 sau CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil în concentrație de 100 $\mu\text{mol/l}$ nu a avut niciun efect asupra izoenzimelor citocromului P450, exceptând CYP1A1/2, pentru care s-a observat o reducere ușoară (6%), dar semnificativă statistic, a metabolizării substratului izoenzimei CYP1A1/2. Pe baza acestor date, este puțin probabilă apariția unor interacțiuni clinice semnificative între tenofovir disoproxil și medicamente metabolizate pe calea citocromului P450.

Eliminare

Tenofovirusul este excretat în principal pe cale renală, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă; după administrarea intravenoasă, aproximativ 70-80% din doză este excretată sub formă nemodificată în urină. Clearance-ul total a fost estimat la aproximativ 230 ml/oră și kg (aproximativ 300 ml/min). Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 160 ml/oră și kg (aproximativ 210 ml/min), ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o cale importantă de eliminare a tenofovirusului. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tenofovirusului este de aproximativ 12 până la 18 ore.

Studiile au stabilit că secreția tubulară activă a tenofovir are loc printr-un influx la nivelul celulelor tubulare proximale, prin intermediul transportorului uman de anioni organici (TUAO) 1 și 3 și printr-un eflux în urină prin intermediul proteinei 4 rezistente la multe medicamente (MRP 4, multidrug resistant protein 4).

Linearitate/Non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului nu au depins de doza de tenofovir disoproxil administrată, pentru doze cuprinse între 75 și 600 mg, și nu a fost influențată de administrarea de doze repetate, indiferent de doza utilizată.

Vârstă

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Datele limitate privind farmacocinetica tenofovirului la femei nu indică efecte importante, dependente de sex.

Origine etnică

Profilul farmacocinetic nu a fost studiat în mod specific la diferite grupuri etnice.

Copii și adolescenți

HIV-1: Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului la starea de echilibru au fost evaluați la 8 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu greutatea corporală ≥ 35 kg. Valorile medii (\pm DS) ale C_{max} și ASC_{tau} sunt $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$. Expunerea la tenofovir obținută la pacienții adolescenți cărora li s-au administrat doze zilnice de 245 mg tenofovir disoproxil pe cale orală a fost similară expunerilor obținute la adulți cărora li s-au administrat doze de 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi.

Hepatită B cronică: Expunerea la tenofovir la starea de echilibru în cazul adolescenților infectați cu VHB (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani), cărora li s-a administrat o doză zilnică de 245 mg tenofovir disoproxil pe cale orală, a fost similară expunerilor obținute la adulții cărora li s-au administrat doze de 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi.

Expunerea la tenofovir a pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cărora li s-a administrat o doză orală zilnică de tenofovir disoproxil de 6,5 mg/kg greutate corporală (comprimat sau granule), până la o doză maximă de 245 mg, a fost similară cu expunerile atinse la pacienți copii și adolescenți infectați cu HIV-1 cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cărora li s-a administrat o doză orală zilnică de tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg, până la o doză maximă de tenofovir disoproxil de 245 mg.

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu tenofovir disoproxil comprimate 245 mg la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu insuficiență renală.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului au fost determinați după administrarea unei doze unice de 245 mg tenofovir disoproxil la 40 pacienți adulți neinfecțați cu HIV sau cu VHB, cu grade diferite de insuficiență renală, definite în funcție de clearance-ul creatininei la momentul inițial (ClCr) (funcție renală normală la o valoare a ClCr > 80 ml/min; insuficiență renală ușoară pentru ClCr = 50-79 ml/min; insuficiență renală moderată pentru ClCr = 30-49 ml/min și insuficiență renală severă pentru ClCr = 10-29 ml/min). Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, valoarea medie a expunerii la tenofovir (VC%) a crescut de la 2185 (12%) ng•oră/ml, la subiecții cu ClCr > 80 ml/min, la 3064 (30%) ng•oră/ml, 6009 (42%) ng•oră/ml și, respectiv 15985 (45%) ng oră/ml, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă. Este de așteptat ca recomandările privind dozele pentru pacienții cu insuficiență renală, respectiv administrarea dozelor la intervale mai mari de timp, să determine concentrații plasmatiche maxime mai mari și valori mai mici ale C_{min} la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu se cunosc consecințele clinice ale acestui fapt.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST) (ClCr < 10 ml/min), care necesită hemodializă, concentrațiile de tenofovir între ședințele de dializă au crescut semnificativ în decurs de 48 ore, atingând o valoare medie a C_{max} de 1032 ng/ml și o valoare medie a ASC₀₋₄₈ ore de 42857 ng•oră/ml.

Se recomandă modificarea intervalului dintre dozele de 245 mg tenofovir disoproxil, la pacienții adulți cu un clearance al creatininei < 50 ml/min sau la pacienții care au deja IRST și necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica tenofovirului la pacienții care nu efectuează ședințe de dializă, având un clearance al creatininei < 10 ml/min, și la pacienții cu IRST tratați prin dializă peritoneală sau alte forme de dializă nu a fost studiată.

Farmacocinetica tenofovirului la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală nu a fost studiată. Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind dozele (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

O doză unică de 245 mg tenofovir disoproxil a fost administrată la pacienții adulți neinfecțați cu HIV și nici cu VHB, cu grade diferite de insuficiență hepatică definite conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT). Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului nu au fost modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează faptul că la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozelor. Valorile medii (VC%) ale C_{max} și ASC_{0-∞} pentru tenofovir au fost de 223 (34,8%) ng/ml și, respectiv 2050 (50,8%) ng•oră/ml la pacienții cu funcție hepatică normală, comparativ cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) ng•oră/ml, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) ng•oră/ml, la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Farmacocinetica intracelulară

În celulele sanguine mononucleare periferice (CSMP) umane neoproliferante, timpul de înjumătățire a tenofovirului difosfat a fost de aproximativ 50 ore, în timp ce timpul de înjumătățire în CSMP stimulate cu fitohemaglutinină a fost de aproximativ 10 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani, câini și maimuțe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală și la nivel osos, precum și o scădere a concentrației serice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuțe) și scădere a densității minerale osoase (DMO) (la șobolani și câini). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de șobolani și câini a apărut la expuneri ≥ 5 ori față de expunerea la pacienți (pacienți pediatrici sau adulți); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuțe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori față de expunerea la pacienți). Datele

obținute din studiile efectuate la șobolani și maimuțe au indicat existența unei reduceri a absorbției intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potențială reducere secundară a DMO.

În studiile de genotoxicitate, testul *in vitro* al limfomului la șoarece a fost pozitiv, rezultatele au fost echivoce pentru una dintre tulpinile utilizate la testul Ames și testul de sinteză neprogramată a ADN-ului, efectuat pe hepatocite primare de șobolan, a fost ușor pozitiv. Cu toate acestea, testul micronucleilor efectuat *in vivo* la șoarece, pe celule din măduva osoasă, a fost negativ.

Studiile de carcinogenitate efectuate la șobolani și șoareci, cu administrarea orală a medicamentului, au evidențiat numai o incidență scăzută a tumorilor duodenale la șoareci, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puțin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiile de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Substanța activă, tenofovir disoproxil, și produșii principali de metabolizare ai acesteia persistă în mediu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Povidonă
Stearat de magneziu

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan
Triacetin
Indigo carmin - lac de aluminiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Perioada de valabilitate după prima deschidere este 60 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă cu înaltă densitate (PEİD) cu capac prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă și sigiliu aplicat la cald (cu folie de aluminiu).
Flaconul conține 30 de comprimate filmate și un gel desicant din dioxid de siliciu (într-un recipient).

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

Cutie conținând 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii de carton conținând 90 (3 flacoane cu câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni privind manipularea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Deschideți flaconul apăsând pe capacul prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1127/001
EU/1/16/1127/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Septembrie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
România

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germany

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PRIMAR

Eticheta de flacon și cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimate filmate
tenofovir disoproxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se utiliza în termen de 60 de zile de la prima deschidere a flaconului. A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Data deschiderii: [numai pentru ambalajul secundar]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1127/001 30 comprimate filmate
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tenofovir disoproxil Zentiva [numai pentru ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [numai pentru ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC [numai pentru ambalajul secundar]
SN [numai pentru ambalajul secundar]
NN [numai pentru ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimate filmate tenofovir disoproxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tenofovir disoproxil Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Cum să luați Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Dacă Tenofovir disoproxil Zentiva a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră”).

1. Ce este Tenofovir disoproxil Zentiva și pentru ce se utilizează

Tenofovir disoproxil Zentiva conține substanța activă *tenofovir disoproxil*. Această substanță activă este un medicament *antiretroviral* sau antiviral utilizat în tratamentul infecției cu HIV sau cu VHB, sau în tratamentul infecției cu ambele virusuri. Tenofovirul este un *inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază*, cunoscut în general ca INRT și acționează prin împiedicarea activității normale a unor enzime (în infecția cu HIV, *reverstranscriptaza*; în hepatita B, *ADN polimeraza*) care sunt esențiale pentru ca virusurile să se poată înmulți. În infecția cu HIV, Tenofovir disoproxil Zentiva trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV.

Tenofovir disoproxil Zentiva reprezintă un tratament al infecției cu HIV (Virusul Imunodeficienței Umane).

Comprimatele sunt potrivite pentru:

- **adulți**
- **adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, care au fost deja tratați cu alte medicamente pentru infecția cu HIV, care nu mai sunt pe deplin eficiente din cauza apariției rezistenței sau care au determinat reacții adverse.**

Tenofovir disoproxil Zentiva reprezintă, de asemenea, un tratament al hepatitei B cronice, o infecție cu VHB (virusul hepatitic B). Comprimatele sunt potrivite pentru:

- **adulți**
- **adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani.**

Nu trebuie să aveți o infecție cu HIV pentru a fi tratat pentru VHB cu Tenofovir disoproxil Zentiva.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva există în continuare riscul de a dezvolta infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

De asemenea, puteți să transmiteți infecția cu VHB altor persoane, de aceea este important să luați măsurile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tenofovir disoproxil Zentiva

Nu luați Tenofovir disoproxil Zentiva:

- Dacă sunteți alergic la tenofovir, tenofovir disoproxil fosfat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.

→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră și nu luați Tenofovir disoproxil Zentiva.

Atenționări și precauții

Tenofovir disoproxil Zentiva nu reduce riscul de transmitere a infecției cu VHB la alte persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Trebuie să continuați să luați măsuri de precauție pentru a evita acest lucru.

Înainte să luați Tenofovir disoproxil Zentiva, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați suferit de boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii.** Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat adolescenților cu probleme la rinichi. Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a evalua funcția rinichilor. Tenofovir disoproxil Zentiva vă poate afecta rinichii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge pe durata tratamentului pentru a monitoriza modul în care funcționează rinichii dumneavoastră. Dacă sunteți adult, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați comprimatele mai rar. Nu reduceți doza prescrisă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a indicat să faceți acest lucru.

Tenofovir disoproxil Zentiva nu se utilizează, de regulă, cu alte medicamente care vă pot afecta rinichii (vezi Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alte medicamente). Dacă acest lucru este inevitabil, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția rinichilor o dată pe săptămână.

- **Dacă suferiți de osteoporoză, ați suferit în trecut fracturi osoase sau aveți probleme cu oasele.**

Afecțiunile oaselor (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau care se agravează și care determină uneori fracturi) pot apărea, de asemenea, ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi punctul 4, Reacții adverse posibile). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil poate cauza, de asemenea, pierdere a masei osoase. Cea mai pronunțată pierdere osoasă a fost observată în studiile clinice în care pacienții au fost tratați cu tenofovir disoproxil în combinație cu un inhibitor de protează potențat.

În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți și copii sunt incerte.

Unii dintre pacienții adulți cu HIV care urmează tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special a șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați suferit de o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.**
Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și care se pot finaliza cu deces. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu foarte multă atenție cel mai bun tratament în cazul dumneavoastră. Dacă aveți istoric de boli de ficat sau dacă aveți infecție cronică cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră poate efectua analize de sânge pentru monitorizarea atentă a funcției ficatului dumneavoastră.
- **Aveți grijă la infecții.** Dacă aveți infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și aveți o infecție, după începerea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva puteți prezenta simptome de infecție și inflamație sau de agravare a simptomelor unei infecții existente. Aceste simptome pot indica faptul că sistemul dumneavoastră imunitar îmbunătățit luptă împotriva infecției. Urmăriți semnele de inflamație sau infecție imediat după ce începeți să luați Tenofovir disoproxil Zentiva. Dacă observați semne de inflamație sau infecție, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Tenofovir disoproxil Zentiva nu a fost studiat la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Dacă sunteți mai în vârstă și vi se prescrie Tenofovir disoproxil Zentiva, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.

Copii și adolescenți

Tenofovir disoproxil Zentiva este potrivit pentru:

- **adolescenți infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani, cu greutatea de cel puțin 35 kg și care au fost deja tratați cu alte medicamente pentru infecția cu HIV, care nu mai sunt pe deplin eficiente din cauza apariției rezistenței sau care au determinat reacții adverse.**
- **adolescenți infectați cu VHB, cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani, cu greutatea de cel puțin 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva nu este potrivit pentru următoarele categorii:

- **Nu pentru copii infectați cu HIV-1, cu vârsta sub 12 ani.**
- **Nu pentru copii infectați cu VHB, cu vârsta sub 12 ani.**

Pentru dozare vezi pct. 3, Cum să luați Tenofovir disoproxil Zentiva.

Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- **Nu încetați să luați alte medicamente anti-HIV** prescrise de către medicul dumneavoastră când începeți tratamentul cu Tenofovir disoproxil Zentiva, dacă aveți atât infecție cu VHB, cât și cu HIV.
- **Nu luați Tenofovir disoproxil Zentiva** dacă urmați deja tratament cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă. Nu luați Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu medicamente care conțin adefovir dipivoxil (un medicament utilizat în tratamentul hepatitei B cronice).

- **Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente, care vă pot afecta rinichii.**

Acestea includ:

- aminoglicozide, pentamidină sau vancomicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene),
 - amfotericină B (pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - foscarnet, ganciclovir sau cidofovir (pentru tratamentul infecțiilor virale),
 - interleukină-2 (pentru tratamentul cancerului),
 - adefovir dipivoxil (pentru tratamentul infecției cu VHB),
 - tacrolimus (pentru supresia sistemului imun),
 - medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare).
- **Alte medicamente care conțin didanozină (pentru tratamentul infecției cu HIV):**
Administrarea Tenofovir disoproxil Zentiva în asociere cu alte medicamente antivirale care conțin didanozină poate determina creșterea concentrației de didanozină în sânge și poate reduce numărul de celule CD4. În cazul administrării concomitente de medicamente care conțin tenofovir disoproxil și didanozină, a fost observată, rar, apariția inflamației pancreasului și a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care a determinat uneori deces. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție necesitatea de a vă administra combinații de tenofovir și didanozină.
 - **De asemenea, este important să vă adresați medicului** dacă copilul dvs. ia ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alimente și băuturi

Luăți Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alimente (de exemplu o masă sau o gustare).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Dacă ați luat Tenofovir disoproxil Zentiva** în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.
- Dacă sunteți mamă și sunteți infectată cu VHB și copilului dumneavoastră i s-a administrat un tratament pentru prevenirea transmiterii hepatitei B la naștere, puteți să vă alăptați sugarul, dar, mai întâi, discutați cu medicul dumneavoastră pentru a obține mai multe informații.
- Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tenofovir disoproxil Zentiva poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva, **nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje.**

Tenofovir disoproxil Zentiva conține lactoză

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Tenofovir disoproxil Zentiva, dacă nu tolerați lactoza sau dacă aveți intoleranță la orice alte categorii de glucide.

Tenofovir disoproxil Zentiva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tenofovir disoproxil Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de:

- **Adulți: 1 comprimat în fiecare zi împreună cu alimente** (de exemplu o masă sau o gustare).
- **Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutate de cel puțin 35 kg:** 1 comprimat în fiecare zi, împreună cu alimente (de exemplu o masă sau o gustare).

Dacă aveți dificultăți deosebite la înghițire puteți mărunți comprimatul cu vârful unei linguri. Amestecați apoi praful în aproximativ 100 ml (jumătate de pahar) de apă, suc de portocale sau suc de struguri și beți imediat.

- **Luați întotdeauna doza recomandată de către medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea completă a medicamentului și pentru a reduce riscul apariției rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.
- **Dacă sunteți adult și aveți probleme cu rinichii** medicul vă poate recomanda să luați Tenofovir disoproxil Zentiva mai rar.
- Dacă aveți infecție cu VHB, medicul dumneavoastră vă poate oferi posibilitatea de a face un test HIV pentru a vedea dacă aveți atât infecție cu HIV cât și cu VHB.

Citiți și prospectele celorlalte medicamente antiretrovirale pentru a vedea cum trebuie luate aceste medicamente.

Dacă luați mai mult Tenofovir disoproxil Zentiva decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multe comprimate de Tenofovir disoproxil Zentiva, puteți prezenta un risc crescut de a manifesta reacții adverse posibile asociate acestui medicament (vezi punctul 4, Reacții adverse posibile). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital pentru recomandări. Țineți la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Tenofovir disoproxil Zentiva

Este important să nu uitați nicio doză de Tenofovir disoproxil Zentiva.

În cazul în care uitați o doză de Tenofovir disoproxil Zentiva, calculați cu cât timp în urmă ar fi trebuit s-o luați.

- **Dacă au trecut mai puțin de 12 ore** de la momentul în care luați doza în mod obișnuit, luați doza uitată cât de curând posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.
- **Dacă au trecut mai mult de 12 ore** de la momentul în care ar fi trebuit să luați doza, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă vărsați la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Tenofovir disoproxil Zentiva, luați un alt comprimat. Nu este necesar să luați un alt comprimat dacă v-ați simțit rău și ați prezentat vărsături la mai mult de 1 oră după ce ați luat Tenofovir disoproxil Zentiva.

Dacă încetați să luați Tenofovir disoproxil Zentiva

Nu încetați să luați Tenofovir disoproxil Zentiva fără recomandarea medicului dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva poate reduce eficacitatea tratamentului recomandat de către medicul dumneavoastră.

Dacă aveți infecție cu virusul hepatitic B sau atât infecție cu HIV cât și cu virusul hepatitic B (infecție concomitentă), este foarte important să nu opriți tratamentul cu Tenofovir disoproxil Zentiva fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Unii pacienți au avut rezultate ale analizelor de sânge sau simptome care au indicat agravarea hepatitei după oprirea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Zentiva. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. La pacienții cu boală de ficat în stadiu avansat sau cu ciroză nu se recomandă oprirea tratamentului, deoarece în unele cazuri este posibil să se producă agravarea hepatitei.

- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Tenofovir disoproxil Zentiva indiferent de motiv, mai ales dacă suferiți reacții adverse sau aveți orice altă boală.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră, dacă observați simptome noi sau neobișnuite după oprirea tratamentului, mai ales simptome pe care le asociați cu infecția cu virusul hepatitic B.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați Tenofovir disoproxil Zentiva comprimate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat medicului dumneavoastră

Acidoza lactică (exces de acid lactic în sânge) este o reacție adversă rară (poate afecta până la 1 din fiecare 1000 pacienți), dar gravă care se poate finaliza cu deces. Următoarele reacții adverse pot fi semne de acidoză lactică:

- respirație rapidă și profundă,
- somnolență,
- senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături) și dureri de stomac.

→ Dacă credeți că este posibil să aveți **acidoză lactică, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Alte reacții adverse grave posibile

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- **dureri de burtă** (la nivelul abdomenului), determinate de inflamația pancreasului,
- leziuni ale celulelor tubulare ale rinichilor.

Următoarele reacții adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți):

- inflamație a rinichilor, **eliminarea unei cantități mari de urină și senzație de sete,**

- **modificări ale urinei și dureri de spate**, determinate de probleme ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală,
- fragilitate osoasă (asociată cu **dureri ale oaselor** și care poate determina, uneori, apariția de fracturi), care poate să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubilor renali,
- **ficat gras**.

→ Dacă credeți că prezentați oricare din aceste reacții adverse grave, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Cele mai frecvente reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt **foarte frecvente** (acestea pot afecta cel puțin 10 din 100 pacienți):

- diaree,
- stare de rău (vărsături),
- senzație de rău (greață),
- amețeli,
- erupții trecătoare pe piele,
- senzație de slăbiciune.

Analizele pot indica, de asemenea:

- concentrații scăzute ale fosfatului din sânge.

Alte reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (acestea pot afecta până la 10 din 100 pacienți):

- dureri de cap,
- dureri de stomac,
- senzație de oboseală,
- senzație de balonare,
- flatulență,
- pierdere de masă osoasă.

Analizele pot indica, de asemenea:

- probleme ale ficatului.

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- distrugerea țesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară.

Analizele pot indica, de asemenea:

- scădere a concentrației de potasiu din sânge,
- creștere a concentrației de creatinină din sânge,
- probleme ale pancreasului.

Distrugerea țesutului muscular, fragilitatea osoasă (asociată cu dureri ale oaselor și care poate determina, uneori, apariția de fracturi), durerile musculare, slăbiciunea musculară și scăderea concentrației de potasiu sau fosfat din sânge pot să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubilor renali.

Următoarele reacții adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți):

- dureri de burtă (la nivelul abdomenului), determinate de inflamația ficatului,
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tenofovir disoproxil Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se utiliza în termen de 60 de zile de la prima deschidere a flaconului. A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tenofovir disoproxil Zentiva

- Substanța activă este tenofovir. Fiecare comprimat conține tenofovir disoproxil fosfat (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg).
- Celelalte componente sunt:
- Nucleu: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, povidonă, stearat de magneziu.
- Film: lactoză monohidrat, hipromeloză, dioxid de titan, triacetin, lac indigo carmin aluminiu.

Cum arată Tenofovir disoproxil Zentiva și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg sunt comprimate filmate oblongi, de culoare albastru deschis cu dimensiuni de aproximativ 17,2 x 8,2 mm.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

Cutii conținând câte 1 flacon cu 30 comprimate filmate și 3 flacoane cu 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deschideți flaconul prin apăsarea capacului prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.

Fiecare flacon conține un gel desicant din dioxid de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru a ajuta la protecția comprimatelor dumneavoastră. Gelul desicant din dioxid de siliciu este conținut într-un recipient separat și nu trebuie înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
București 032266
România

sau

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.