

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako maleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 155 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlomodré okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 12,20 ±0,20 mm a s vyrazeným nápisom TN245 na jednej strane a M na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcia HIV-1

Tenofovir-dizoproxil 245 mg filmom obalené tablety sú indikované na liečbu dospelých infikovaných HIV-1 v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

U dospelých je preukázanie prínosu tenofovir-dizoproxil pri infekcii HIV-1 založené na výsledkoch jednej štúdie u predtým neliečených pacientov, vrátane pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) a štúdií, v ktorých sa tenofovir-dizoproxil pridal k stálej pôvodnej liečbe (hlavná liečba tromi liečivami) u antiretrovírusovo predliečených pacientov, u ktorých došlo k skorému virologickému zlyhaniu (< 10 000 kópií/ml, s väčšinou pacientov majúcich < 5 000 kópií/ml).

Tenofovir-dizoproxil 245 mg filmom obalené tablety sú tiež indikované na liečbu dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 s rezistenciou na NRTI alebo toxicitami vylučujúcimi použitie liekov prvej línie.

Rozhodnutie o použití tenofovir-dizoproxil na liečbu pacientov s infekciou HIV-1, ktorí už boli liečení antiretrovírusovými liekmi, je nutné založiť na testovaní vírusovej rezistencie a/alebo anamnéze liečby jednotlivých pacientov.

Infekcia hepatitídy B

Tenofovir-dizoproxil 245 mg filmom obalené tablety sú indikované na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých s:

- kompenzovaným ochorením pečene s preukázanou aktívnou vírusovou replikáciou, trvale zvýšenými hladinami sérovej alanínaminotransferázy (ALT) a histologickým nálezom aktívneho zápalu a/alebo fibrózy (pozri časť 5.1).

- prítomnosťou vírusu hepatitídy B rezistentného voči lamivudínu (pozri časti 4.8 a 5.1).
- dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Tenofovir-dizoproxil 245 mg filmom obalené tablety sú indikované na liečbu chronickej hepatitídy B u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s:

- kompenzovaným ochorením pečene a preukázaným imunitným aktívnym ochorením, t. j. aktívnou vírusovou replikáciou a trvalo zvýšenými hladinami sérovej ALT alebo histologickým nálezom stredne závažného až závažného zápalu a/alebo fibrózy. Ohľadom rozhodnutia o začatí liečby u pediatrických pacientov, pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcií a/alebo liečbou chronickej hepatitídy B.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná perorálna dávka tenofovir-dizoproxilu na liečbu HIV alebo na liečbu chronickej hepatitídy B je 245 mg (jedna tableta) jedenkrát denne užitá s jedlom.

Rozhodnutie o liečbe pediatrických pacientov (dospievajúcich) sa má zakladať na starostlivom zvážení potrieb individuálneho pacienta a s ohľadom na súčasné terapeutické postupy u pediatrických pacientov vrátane vyhodnotenia histologickej informácie na začiatku liečby. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračujúcej liečbe sa musia zväziť oproti riziku dlhodobej liečby vrátane objavenia sa rezistentného vírusu hepatitídy B a nejasností týkajúcich sa dlhodobého vplyvu kostnej a renálnej toxicity (pozri časť 4.4).

Hladina sérovej ALT má byť nepretržite zvýšená počas najmenej 6 mesiacov pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas najmenej 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Trvanie liečby u dospelých a dospievajúcich pacientov s chronickou hepatitídou B

Optimálna doba liečby nie je známa. O prerušení liečby sa môže uvažovať v nasledujúcich prípadoch:

- U HBeAg pozitívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň 6-12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBe (úbytok HBeAg a HBV DNA s detekciou protilátok anti-HBe v dvoch vzorkách po sebe nasledujúcich vzorkách séra s minimálnym odstupom 3 – 6 mesiacov) alebo po HBs sérokonverzii alebo do dokázania straty účinnosti (pozri časť 4.4). Po prerušení liečby sa majú pravidelne kontrolovať hladiny sérovej ALT a HBV DNA, aby sa zaznamenala akákoľvek neskorá virologická recidíva.
- U HBeAg negatívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň po sérokonverziu HBs alebo do dokázania straty účinnosti. Prerušenie liečby sa môže zväziť aj po dosiahnutí stabilnej virologickej supresie (t. j. počas minimálne 3 rokov), za predpokladu, že hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa sledujú pravidelne po prerušení liečby na zistenie akejkoľvek neskoršej virologickej recidívy. Pri liečbe dlhšej ako 2 roky sa odporúča pravidelne prehodnotiť, či je pokračovanie v zvolenej liečbe pre pacienta ešte vhodné.

U dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča.

Na liečbu infekcie HIV-1 a chronickej hepatitídy B u dospelých, pre ktorých nie je vhodná dávka v pevnej forme, by sa mala overiť dostupnosť iných vhodných liekových foriem.

Tenofovir disoproxil Mylan je dostupný len vo forme 245 mg filmom obalených tabliet. Môžete si overiť dostupnosť iných vhodných liekových foriem.

Pediatrická populácia

HIV-1: u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg je odporúčaná perorálna dávka tenofovir-dizoproxil 245 mg (jedna tableta) jedenkrát denne užitá s jedlom (pozri časti 4.8 a 5.1).

Znížené dávky tenofovir-dizoproxil sa používajú na liečbu pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 2 až < 12 rokov. Keďže Tenofovir disoproxil Mylan je k dispozícii iba vo forme 245 mg filmom obalených tabliet, nie je vhodný na použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov. Je potrebné overiť dostupnosť iných vhodných liekových foriem.

Bezpečnosť a účinnosť tenofovir-dizoproxil u detí infikovaných HIV-1 mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Chronická hepatitída B: u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg je odporúčaná perorálna dávka tenofovir-dizoproxil 245 mg (jedna tableta) jedenkrát denne užitá s jedlom (pozri časti 4.8 a 5.1). Optimálna doba liečby nie je v súčasnosti známa.

Bezpečnosť a účinnosť tenofovir-dizoproxil u detí s chronickou hepatitídou B vo veku 2 až < 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Na liečbu infekcie HIV-1 a chronickej hepatitídy B u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov, u ktorých nie je vhodná pevná dávkovacia forma, je potrebné overiť dostupnosť iných vhodných liekových foriem.

Vynechaná dávka

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky tenofovir-dizoproxil do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať vo svojej obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky tenofovir-dizoproxil o viac ako 12 hodín a je takmer čas na nasledujúcu dávku, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia tenofovir-dizoproxil, má užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 1 hodine od užitia tenofovir-dizoproxil, nemusí užiť ďalšiu dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné údaje na odporúčanie dávky pre pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Tenofovir sa eliminuje renálnou exkréciou a u pacientov s renálnou dysfunkciou sa expozícia tenofoviru zvyšuje.

Dospelí

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxil u dospelých pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) sú obmedzené a údaje o dlhodobej bezpečnosti neboli vyhodnotené u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min). Preto sa má u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek tenofovir-dizoproxil použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko. Pre dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane hemodialyzovaných pacientov, sa odporúča podávanie tenofovir-dizoproxil 33 mg/g granulátu, aby sa poskytla znížená denná dávka tenofovir-dizoproxil.

Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min)

Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie 245 mg tenofovir-dizoproxililu jedenkrát denne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek.

Stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min)

Keďže s 245 mg tabletami nie je možné podávať nižšie dávky, možno použiť 245 mg filmom obalené tablety v predĺžených dávkovacích intervaloch. Na základe modelov farmakokinetických údajov jednorazovej dávky u HIV-negatívnych a HBV neinfikovaných pacientov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek, vrátane poslednej fázy renálneho ochorenia vyžadujúcej hemodialýzu možno použiť podávanie 245 mg tenofovir-dizoproxililu každých 48 hodín, ktoré však nie je potvrdené v klinických štúdiách. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia u týchto pacientov dôkladne sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti

Adekvátne úprava dávkovania sa nedá aplikovať z dôvodu nedostatku tabliet s odlišnou silou, preto sa použitie v tejto skupine pacientov neodporúča. Ak nie je k dispozícii žiadna alternatívna liečba, možno použiť dávkovanie v predĺžených intervaloch týmto spôsobom:

Závažná porucha funkcie obličiek: 245 mg tenofovir-dizoproxililu sa môže podať každých 72 – 96 hodín (dávkovanie 2-krát týždenne).

Hemodialyzovaní pacienti: 245 mg tenofovir-dizoproxililu sa môže podať každých 7 dní po ukončení hemodialyzačného cyklu.*

Tieto upravené dávkovacie intervaly neboli potvrdené v klinických štúdiách. Simulácie naznačujú, že predĺžený dávkovací interval s použitím 245 mg filmom obalených tabliet tenofovir-dizoproxililu nie je optimálny a môže viesť k zvýšenej toxicite a možnej nedostatočnej odpovedi. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia dôkladne sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Všeobecne, dávkovanie jedenkrát týždenne predpokladá tri hemodialýzy za týždeň, každú s približne 4 hodinovým trvaním alebo po 12 hodinovej kumulatívnej hemodialýze.

Pre nehemodialyzovaných pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemôžu byť stanovené žiadne odporúčania dávok.

Pediatrickí pacienti

Použitie tenofovir-dizoproxililu sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keď sa preruší liečba tenofovir-dizoproxilom u pacientov s chronickou hepatitídou B so súbežnou infekciou HIV alebo bez nej, treba týchto pacientov dôkladne sledovať kvôli dôkazu exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety Tenofovir disoproxil Mylan sa majú užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom.

Za výnimočných okolností sa však môže Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety podať po rozpustení tabliet v najmenej 100 ml vody, pomarančovej šťavy alebo hrozňovej šťavy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Testovanie na protilátky proti HIV sa má navrhnuť všetkým pacientom infikovaným HBV pred začiatkom liečby tenofovir-dizoproxilom (pozri nižšie *Súbežná infekcia HIV-1 a hepatitída B*).

Chronická hepatitída B

Pacienti musia byť oboznámení so skutočnosťou, že nebolo dokázané, že tenofovir-dizoproxil poskytuje ochranu pred rizikom prenosu HBV na iných prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo kontaminovanej krvi. Musí sa pokračovať v používaní náležitých opatrení.

Súbežné podávanie s inými liekmi

- Tenofovir disoproxil Mylan sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-afafenamid
- Tenofovir disoproxil Mylan sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom.
- Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Trojterapia nukleozidmi/nukleotidmi

Keď bol tenofovir-dizoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavirom ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne, vyskytovali sa hlásenia vysokej miery virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorej fáze liečby u pacientov infikovaných HIV.

Renálne účinky a účinky na kosti u dospelých

Renálne účinky

Tenofovir sa eliminuje hlavne obličkami. Počas používania tenofovir-dizoproxilu v klinickej praxi boli hlásené prípady renálneho zlyhania, poruchy funkcie obličiek, zvýšenej hladiny kreatinínu, hypofosfatémie a proximálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začiatkom liečby tenofovir-dizoproxilom sa odporúča vypočítať klírens kreatinínu u všetkých pacientov a tiež sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Liečba obličiek

Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne na < 50 ml/min u niektorých dospelých pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má tiež zvážiť prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom. Prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Treba sa vyhnúť použitiu tenofovir-dizoproxilu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidov, amfotericínu B, foskarnetu, gancykloviru, pentamidínu, vankomycínu, cidofoviru alebo interleukínu-2). Ak sa súbežnému použitiu tenofovir-dizoproxilu a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia.

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidových antiflogistík (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s nejakým proteázovým inhibítorom posilneným („*boosted*“) ritonavírom alebo kobicistatom bolo hlásené vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je potrebné dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.5). U pacientov s renálnymi rizikovými faktormi sa má súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s posilneným proteázovým inhibítorom dôkladne vyhodnotiť.

Tenofovir-dizoproxil sa klinicky nehodnotil u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, vrátane tých istých transportných proteínov, ľudských organických aniónových transportérov (*human organic anion transporter*, hOAT) 1 a 3 alebo MRP 4 (napr. cidofovir, známy nefrotoxický liek). Tieto renálne transportné proteíny môžu byť zodpovedné za tubulárnu sekréciu a sčasti renálnu elimináciu tenofovíru a cidofovíru. Farmakokinetika týchto liekov, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, vrátane tých istých transportných proteínov, hOAT 1 a 3 alebo MRP 4, ak sa podávajú súbežne, môže byť v dôsledku toho modifikovaná. Súbežné použitie týchto liekov, ktoré sa vylučujú pomocou tej istej renálnej cesty, sa neodporúča, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ale ak sa takémuto použitiu nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Renálna bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) bola študovaná iba veľmi obmedzene.

Dospelí pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane hemodialyzovaných pacientov

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú obmedzené. Preto sa má tenofovir-dizoproxil použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa podávanie tenofovir-dizoproxilu neodporúča. Ak nie je dostupná iná alternatívna liečba, musí sa dávkovací interval upraviť a renálna funkcia starostlivo sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti

Abnormality kostí, ako je osteomalácia, ktoré sa môžu prejavovať ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí, a ktoré môžu občas prispievať k fraktúram, môžu byť spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou indukovanou tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.8).

Tenofovir-dizoproxil tiež môže spôsobiť aj zníženie hustoty minerálov v kostiach (*bone mineral density*, BMD). V 144 týždňovej kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov infikovaných HIV, ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom sa u predtým antiretrovírusovo neliečených dospelých pacientov v oboch liečebných skupinách pozorovali malé zníženia BMD v bedrových kostiach a kostiach chrbtice. Zníženia BMD v kostiach chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti počiatočným hladinám boli významne väčšie u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom v 144. týždni. Zníženia BMD v bedrových kostiach boli významne väčšie v tejto skupine do 96 týždňov. Počas 144 týždňov v tejto štúdii sa však riziko fraktúr nezvýšilo a ani sa nepreukázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor.

Celkove vzhľadom na abnormality kostí spojené s tenofovir-dizoproxilom a obmedzenia dlhodobých údajov o vplyve tenofovir-dizoproxilu na zdravie kostí a riziko fraktúr majú byť u pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, sa zvážené alternatívne režimy liečby. Pri podozrení na abnormalitu kostí alebo pri jej zistení sa má zaobstarať vhodná konzultácia.

Renálne účinky a účinky na kosti u pediatrických pacientov

S dlhodobými účinkami kostnej a renálnej toxicity sú spojené určité nejasnosti. Okrem toho nemožno úplne zaručiť zvratnosť renálnej toxicity. Preto sa odporúča multidisciplinárny prístup na adekvátne

zváženie pomeru prínosu/rizika liečby v každom individuálnom prípade, rozhodnutie o vhodnom sledovaní počas liečby (vrátane rozhodnutia o ukončení liečby) a zváženie potreby doplnkovej liečby.

Renálne účinky

U pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do < 12 rokov boli v klinickej štúdii GS-US-104-0352 hlásené renálne nežiaduce reakcie konzistentné s proximálnou renálnou tubulopatiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Sledovanie renálnej funkcie

Renálna funkcia (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) sa má vyhodnotiť pred liečbou a sledovať počas liečby rovnako ako u dospelých (pozri vyššie).

Liečba obličiek

Ak je potvrdená hodnota sérových fosfátov < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) u niektorých pediatrických pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Pri podozrení na renálne abnormality alebo pri ich zistení sa má zabezpečiť konzultácia s nefrológom a na jej základe sa má zvážiť prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom. Prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Platia rovnaké odporúčania ako u dospelých (pozri vyššie).

Porucha funkcie obličiek

Použitie tenofovir-dizoproxilu sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Liečba tenofovir-dizoproxilom sa nemá začať u detí s poruchou funkcie obličiek a má sa prerušiť u detí, u ktorých sa rozvinie porucha funkcie obličiek počas liečby tenofovir-dizoproxilom.

Účinky na kosti

Tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť zníženie BMD. Účinky zmien BMD súvisiace s užívaním tenofovir-dizoproxilu na dlhodobé zdravie kostí a na riziko fraktúr v budúcnosti nie sú jasné (pozri časť 5.1).

Pri zistení alebo pri podozrení na abnormalitu kostí u pediatrických pacientov sa má zabezpečiť konzultácia s endokrinológom a/alebo nefrológom.

Ochorenie pečene

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov s transplantáciou pečene sú veľmi obmedzené.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-dizoproxilu u pacientov infikovaných HBV s dekompenzovaným ochorením pečene a Childovým-Pughovým-Turcotteovým (CPT) skóre > 9 sú obmedzené. U týchto pacientov môže existovať vyššie riziko výskytu závažných hepatických alebo renálnych nežiaducich reakcií. Preto sa majú u tejto populácii pacientov dôkladne monitorovať hepatobiliárne a renálne parametre.

Exacerbácie hepatitídy

Vypuknutie počas liečby: spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením sérovej ALT. Po začatí antivírusovej terapie sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť (pozri časť 4.8). U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT obvykle nesprevádza zvýšenie koncentrácie sérového bilirubínu alebo dekompenzácie pečene. Pacienti s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto majú byť počas liečby dôkladne sledovaní.

Vypuknutie po prerušení liečby: akútna exacerbácia hepatitídy bola tiež hlásená u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B. Exacerbácie po ukončení liečby sú zvyčajne spojené s nárastom

HBV DNA a väčšina sa zdá byť samoobmedzujúca. Boli však hlásené závažné exacerbácie, vrátane smrteľných prípadov. Funkcia pečene sa má sledovať na základe klinických a laboratórných vyšetrení v opakovaných intervaloch najmenej 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B. Ak je to potrebné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poliečebné exacerbácie hepatitídy môžu viesť k dekompenzácií pečene.

Vypuknutia exacerbácií na pečeni sú závažné a niekedy smrteľné hlavne u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene.

Súbežná infekcia hepatitídy C alebo D: neexistujú údaje o účinnosti tenofoviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

Súbežná infekcia HIV-1 a hepatitídy B: z dôvodu rizika vzniku rezistencie voči HIV sa má tenofovir-dizoproxil používať iba ako časť vhodnej kombinácie antiretrovírusovej liečby u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV. U pacientov s existujúcou pečevnou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, je počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a preto musia byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov ukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa uvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. Treba brať na vedomie, že zvýšená hladina ALT môže byť súčasťou klirensu HBV počas liečby tenofovirom, pozri vyššie *Exacerbácie hepatitídy*.

Použitie s určitými antivírusovými látkami proti vírusu hepatitídy C

Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spoločne s režimom liečby HIV, ktorý zahŕňa tenofovir-dizoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistat). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri podávaní ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a látky na zlepšenie farmakokinetiky. Je potrebné zvážiť potenciálne prínosy a riziká spojené so súbežným podávaním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s tenofovir-dizoproxilom podaným v kombinácii s posilneným inhibítorom HIV proteázy (napr. atazanavirom alebo darunavirom), a to najmä u pacientov so zvýšeným rizikom poruchy funkcie obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir súbežne s tenofovir-dizoproxilom a posilneným inhibítorom HIV proteázy majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto

zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže na začiatku CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po iniciácii CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí začať liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Starší pacienti

Tenofovir-dizoproxil nebol študovaný u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe týchto pacientov tenofovir-dizoproxilom postupovať opatrne.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Na základe výsledkov *in vitro* experimentov a známej cesty eliminácie tenofoviru je potenciál pre CYP450 sprostredkované interakcie tenofoviru s inými liekmi nízky.

Súbežné užívanie sa neodporúča

Tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-alafenamid.

Tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom.

Didanozín

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Lieky vylučované renálnou cestou

Keďže je tenofovir primárne vylučovaný obličkami, môže súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii pomocou

transportných proteínov hOAT 1, hOAT 3 alebo MRP 4 (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu tenofovir-dizoproxilom pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, gancyklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Keďže takrolimus môže mať vplyv na renálnu funkciu, odporúča sa v prípade súbežného podávania s tenofovir-dizoproxilom starostlivo sledovať pacientov.

Iné interakcie

Interakcie medzi tenofovir-dizoproxilom a inými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“ a jedenkrát denne ako „q.d.“).

Tabuľka 1: Interakcie medzi tenofovir-dizoproxilom a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ANTIINFECTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Inhibítory proteázy		
atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	lopinavir/ritonavir: Žiadne závažné účinky na farmakokinetické parametre lopinaviru/ritonaviru. tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	darunavir: Žiadne závažné účinky na farmakokinetické parametre darunaviru/ritonaviru. tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
NRTI		
didanozín	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu má za následok 40 – 60% zvýšenie systémového vystavenia sa didanozínu.	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Zvýšené systémové vystavenie sa didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilom a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené so značným poklesom počtu CD4 buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom bola spojená s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách na liečbu infekcie HIV-1.
adefovir-dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir-dizoproxil by sa nemal podávať súbežne s adefovírom-dipivoxilom (pozri časť 4.4).
entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nedošlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilom a entekaviru.
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/300 mg q.d.) ¹	ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru môže zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistatom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutického oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek.</p> <p>Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvikom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavikom alebo kobicistatom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/ tenofovir- dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65 % C _{max} : ↑ 61 % C _{min} : ↑ 115 %	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 301 % atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 39 %	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 52 %	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ↑ 63 % lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % C _{max} : ↑ 77 % C _{min} : ↑ 121 %	Pri súbežnom podávaní sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií velpatasviru. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s režimami obsahujúcimi efavirenz sa neodporúča.

Liek podľa terapeutickkej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir- dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 44 % C _{min} : ↑ 84 %	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutického oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir/voxiaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: neaplikovateľn</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: neaplikovateľné</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voxiaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, sofosbuviru/velpatasviru/voxiapreviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek.</p> <p>Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom/voxiaprevírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka v mg)	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s 245 mg tenofovir-dizoproxilom
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS 3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávok.

¹ Údaje získané zo súbežného podávania s ledipasvirom/sofosbuvírom. Striedavé podávanie (po 12 hodinách) viedlo k podobným výsledkom.

² Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuvíru.

³ Štúdiá vykonané s pridaním ďalších 100 mg voxilaprevíru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilaprevíru očakávanú u pacientov infikovaných HCV.

Štúdie s inými liekmi

Nedošlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu a emtricitabínu, lamivudínu, indinavíru, efavirenzu, nelfinavíru, saquinavíru (posilneného ritonavírom „*boosted*“), metadónu, ribavirínu, rifampicínu, takrolimu alebo hormonálnej antikoncepcie norgestimátu/etinylestradiolu.

Tenofovir-dizoproxil sa musí užívať s jedlom, keďže jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť tenofovíru (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatólnu toxicitu spojené s tenofovir-dizoproxilom. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O užívaní tenofovir-dizoproxilu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

V literatúre sa uvádza, že vystavenie sa tenofovir-dizoproxilu v treťom trimestri gravidity znižuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, ak sa tenofovir-dizoproxil podáva matkám a okrem toho imunoglobulín proti hepatitíde B a vakcína proti hepatitíde B deťom.

V troch kontrolovaných klinických skúšaníach bol celkom 327 gravidným ženám s chronickou infekciou HBV podávaný tenofovir-dizoproxil (245 mg) raz denne od 28. až 32. týždňa gestácie až do 1 až 2 mesiacov po pôrode. Ženy a ich deti boli sledované počas 12 mesiacov po pôrode. Z týchto údajov nevyplývali žiadne bezpečnostné signály.

Dojčenie

Ak je novorodenec pri narodení primerane liečený z hľadiska prevencie hepatitídy B, matka s hepatítidou B môže dojčiť svoje dieťa.

Tenofovir sa vylučuje do ľudského mlieka vo veľmi nízkych hladinách a expozícia dojčiat prostredníctvom ľudského mlieka sa považuje za zanedbateľnú. Hoci sú dlhodobé údaje obmedzené, u dojčených detí neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie a matky infikované vírusom HBV užívajúce tenofovir-dizoproxil môžu dojčiť.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili.

Fertilita

Nie sú dostatočné klinické údaje o účinku tenofovir-dizoproxilu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky tenofovir-dizoproxilu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však musia byť informovaní, že počas liečby tenofovir-dizoproxilom boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

HIV-1 a hepatitída B: u pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil boli hlásené zriedkavé prípady poruchy funkcie obličiek, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu), ktoré niekedy viedli k abnormalitám kostí (občas prispievajúcim k zlomeninám). U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil sa odporúča sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4).

HIV-1: približne u jednej tretiny pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich reakcií v dôsledku liečby tenofovir-dizoproxilom v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredné gastrointestinálne ťažkosti. Približne 1% dospelých pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom ukončilo liečbu kvôli gastrointestinálnym ťažkostiam.

Hepatitída B: približne u jednej štvrtiny pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich reakcií v dôsledku liečby tenofovir-dizoproxilom, pričom väčšina z nich je mierna. V klinických štúdiách pacientov infikovaných HBV bola najčastejšia nežiaducim reakcia na tenofovir-dizoproxil nevoľnosť (5,4%).

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená u liečených pacientov aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií pre tenofovir-dizoproxil sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z klinických štúdií a postmarketingových skúseností. Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2.

Klinické štúdie s HIV-1: hodnotenie nežiaducich reakcií z údajov z klinických štúdií s HIV-1 sa zakladá na skúsenostiach z dvoch štúdií u 653 už liečených pacientov, ktorí dostali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 443) alebo placebo (n = 210) v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi počas 24 týždňov a tiež v dvojito zaslepenej porovnávacej kontrolovanej štúdií, v ktorej 600 predtým neliečených pacientov dostávalo liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg (n = 299) alebo stavudínom (n = 301) v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom počas 144 týždňov.

Klinické štúdie s hepatítidou B: hodnotenie nežiaducich reakcií z údajov z klinických štúdií s HBV sa zakladá hlavne na skúsenostiach z dvoch dvojito zaslepených, kontrolovaných, porovnávacích štúdií, v ktorých podstúpilo 641 dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B a kompenzovaným ochorením pečene liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg denne (n = 426) alebo adefovir dipivoxilom 10 mg denne (n = 215) počas 48 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované pri pokračovaní v liečbe do 384 týždňov boli v súlade s bezpečnostným profilom tenofovir-dizoproxilom. Po počiatocnom poklese o približne -4,9 ml/min (podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) alebo -3,9 ml/min/1,73 m² (podľa rovnice pre úpravu stravy pri renálnom ochorení [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) po prvých 4 týždňoch liečby dosahovala rýchlosť ročného poklesu funkcie obličiek po východiskovom stave hlásená u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom úroveň -1,41 ml/min za rok (podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) a -0,74 ml/min/1,73 m² za rok (podľa rovnice MDRD).

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene: bezpečnostný profil tenofovir-dizoproxilom u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol vyhodnocovaný v dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej štúdií (GS-US-174-0108), v ktorej dospelí pacienti dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo entekavirom (n = 22) počas 48 týždňov.

V liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom ukončilo 7% pacientov liečbu z dôvodu nežiaduceho účinku; u 9% pacientov sa vyskytlo potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl do 48. týždňa; nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely medzi kombinovanými skupinami zahŕňajúcimi tenofovir a skupinou s entekavirom. Po 168 týždňoch došlo u 16% (7/45) pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom, u 4% (2/45) pacientov zo skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a u 14% (3/22) pacientov zo skupiny s entekavirom ku zlyhaniu znášateľnosti. U 13% (6/45) pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom, 13% (6/45) pacientov zo skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 9% (2/22) pacientov zo skupiny s entekavirom sa vyskytlo potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

V 168. týždni bola v tejto populácii pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene miera výskytu úmrtí 13% (6/45) v skupine s tenofovir-dizoproxilom, 11% (5/45) v skupine s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 14% (3/22) v skupine s entekavirom. Miera výskytu hepatocelulárneho karcinómu bola 18% (8/45) v skupine s tenofovir-dizoproxilom, 7% (3/45) v skupine s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom a 9% (2/22) v skupine s entekavirom.

U jedincov s vysokým počiatocným skóre CPT bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Pacienti s chronickou hepatítidou B rezistentní voči lamivudínu: v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (GS-US-174-0121), v ktorej bolo 280 pacientov rezistentných voči lamivudínu liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 141) alebo emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (n = 139) po dobu 240 týždňov, neboli identifikované žiadne nové nežiaduce reakcie tenofovir-dizoproxilom.

Nežiaduce reakcie so suspektným (prinajmenšom možným) vzťahom k liečbe sú uvedené nižšie podľa telesných tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom založený na základe klinických štúdií a na postmarketingových skúsenostiach

Frekvencia	Tenofovir-dizoproxil
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Veľmi časté:	hypofosfatémia ¹
Menej časté:	hypokaliémia ¹
Zriedkavé:	laktátová acidóza

Frekvencia	Tenofovir-dizoproxil
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	závraty
Časté:	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	hnačka, vracanie, nevoľnosť
Časté:	bolesť brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté:	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Časté:	zvýšené aminotransferázy
Zriedkavé:	steatóza pečene, hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Veľmi časté:	vyrážky
Zriedkavé:	angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Menej časté:	rabdomyolýza ¹ , svalová slabosť ¹
Zriedkavé:	osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{1, 2} , myopatia ¹
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Menej časté:	zvýšený kreatinín, proximálna renálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu)
Zriedkavé:	akútne renálne zlyhanie, renálne zlyhanie, akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ² , nefrogénny diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Veľmi časté:	asténia
Časté:	únava

¹ Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojený s tenofovir-dizoproxilom.

² Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas postmarketingového sledovania, v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách alebo rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilu sa však nepozoroval. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

HIV-1 a hepatitída B:

Porucha funkcie obličiek

Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek, odporúča sa sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 *Súhrn bezpečnostného profilu*). Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilu. U niektorých pacientov sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu. U pacientov ohrozených poruchou funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri podávaní tenofovir-dizoproxilu samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene alebo pacienti dostávajúci súbežné lieky, o ktorých sa vie, že vyvolávajú laktátovú acidózu, majú zvýšené riziko, že u nich počas liečby tenofovir-dizoproxilom dôjde k závažnej laktátovej acidóze vrátane smrti.

HIV-1:

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže na začiatku CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Hepatitída B:

Exacerbácie hepatitídy počas liečby

V štúdiách u pacientov predtým neliečených nukleozidmi sa počas liečby vyskytli zvýšené hladiny ALT o > 10-násobok ULN (*upper limit of normal*, horný limit normálnej hodnoty) a o > 2-násobok počiatočnej hodnoty u 2,6% pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom. Stredná hodnota času do začatia zvyšovania hladiny ALT bola 8 týždňov, ktoré sa s pokračujúcou liečbou vrátilo do normálu a ktoré bolo vo väčšine prípadov spojené s redukciou vírusovej záťaže o $\geq 2 \log_{10}$ kópií/ml, ktorá predchádzala alebo sprevádzala zvýšenie hladiny ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby

U pacientov infikovaných HBV sa po prerušení liečby HBV vyskytli klinické a laboratórne dôkazy exacerbácií hepatitídy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

HIV-1

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na dvoch randomizovaných štúdiách (štúdie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) u 184 pediatrických pacientov (vo veku 2 až < 18 rokov) infikovaných HIV-1, ktorí po dobu 48 týždňov dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 93) alebo placebo/aktívny komparátor (n = 91) v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli v súlade s nežiaducimi reakciami pozorovanými v klinických štúdiách tenofovir-dizoproxilom u dospelých (pozri časti 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií* a 5.1).

U pediatrických pacientov boli hlásené poklesy BMD. U dospievajúcich infikovaných HIV-1 bolo Z-skóre BMD pozorované u pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxilom nižšie ako u pacientov dostávajúcich placebo. U detí infikovaných HIV-1 bolo Z-skóre BMD pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu tenofovir-dizoproxilom nižšie ako u pacientov, ktorí pokračovali v liečebných režimoch obsahujúcich stavudín alebo zidovudín (pozri časti 4.4 a 5.1).

V štúdií GS-US-104-0352 ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) liečených tenofovir-dizoproxilom (medián expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov). Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom. Sedem pacientov malo odhadované hodnoty rýchlosti glomerulárnej filtrácie (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) od 70 do 90 ml/min/1,73 m². Medzi nimi došlo u 3 pacientov ku klinicky významnému poklesu odhadovanej GFR, ktorá sa po ukončení liečby tenofovir-dizoproxilom zlepšila.

Chronická hepatitída B

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na randomizovanej štúdií (štúdia GS-US-174-0115) u 106 dospievajúcich pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) s chronickou hepatitídou B, dostávajúcich liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg (n = 52) alebo placebo (n = 54) po dobu 72 týždňov a na randomizovanej štúdií (štúdia GS-US-174-0144) s 89 pacientmi (vo veku 2 až < 12 rokov) s chronickou hepatitídou B, dostávajúcimi liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 60) alebo placebo

(n = 29) počas 48 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli v súlade s tými, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách tenofovir-dizoproxilu u dospelých (pozri časti 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií* a 5.1).

U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 18 rokov infikovaných HBV boli pozorované poklesy BMD. Z-skóre BMD pozorované u pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil bolo nižšie ako u pacientov dostávajúcich placebo (pozri časti 4.4 a 5.1).

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší

Tenofovir-dizoproxil sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe týchto pacientov tenofovir-dizoproxilom postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek liečených Tenofovir disoproxilom Mylan sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Použitie tenofovir-dizoproxilu sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na príznaky toxicity (pozri časti 4.8 a 5.3) a ak je to potrebné, musí sa použiť štandardná podporná liečba.

Liečba

Tenofovir sa môže odstrániť hemodialýzou; stredná hodnota hemodialyzačného klirensu tenofoviru je 134 ml/min. Nie je známe, či sa tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF07

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Tenofovir-dizoproxil maleát je maleátová soľ prodrug tenofovir-dizoproxilu. Tenofovir-dizoproxil sa absorbuje a konvertuje na liečivo tenofovir, ktorý je nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg. Tenofovir sa potom konvertuje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát, obligátny terminátor reťazca, pomocou celulárnych, neustále exprimovaných enzýmov. Tenofovirdifosfát má intracelulárny polčas 10 hodín v aktivovaných a 50 hodín v pokojových mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs). Tenofovirdifosfát inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu a HBV polymerázu priamou väzbovou kompetíciou s prirodzeným deoxyribonukleotidovým substrátom a po inkorporácii do DNA spôsobuje prerušenie DNA reťazca.

Tenofovirdifosfát je slabý inhibítor bunkových polymeráz α , β , a γ . V skúškach *in vitro* v koncentráciách až do 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir taktiež nepreukázal žiadny účinok na syntézu mitochondriálnej DNA alebo na tvorbu kyseliny mliečnej.

Údaje týkajúce sa HIV

HIV antivírusová aktivita in vitro: koncentrácia tenofoviru požadovaná na 50% inhibíciu (EC_{50}) divokého typu laboratórneho kmeňa HIV-1_{III_B} je 1-6 $\mu\text{mol/l}$ v líniiach lymfoidných buniek a 1,1 $\mu\text{mol/l}$ voči primárnemu HIV-1 subtypu B izolátu v PBMCs. Tenofovir je tiež aktívny voči HIV-1 subtypom A, C, D, E, F, G, a O a voči HIV_{BaL} v primárnych bunkách monocytov/makrofágov. Tenofovir ukazuje *in vitro* aktivitu voči HIV-2, s EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ v MT-4 bunkách.

Rezistencia: in vitro a u niektorých pacientov (pozri Klinická účinnosť a bezpečnosť) sa selektovali kmene HIV-1 s redukovanou citlivosťou voči tenofoviru a K65R mutáciou reverznej transkriptázy. Podávanie tenofovir-dizoproxilom sa treba vyhnúť u pacientov s kmeňmi prechovávajúcimi K65R mutáciu, ktorí už boli liečení antiretrovirotikami (pozri časť 4.4). Okrem toho bola tenofovírom selektovaná substitúcia K70E v reverznej transkriptáze HIV-1 a má za následok nízkoúrovňovú zníženú citlivosť voči tenofoviru.

Klinické štúdie u už liečených pacientov hodnotili anti-HIV aktivitu tenofovir-dizoproxilom 245 mg proti kmeňu HIV-1 s rezistenciou na nukleozidové inhibítory. Výsledky naznačujú, že pacienti, ktorých HIV vykazovala 3 alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi (*thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), ktoré zahŕňali buď mutáciu M41L alebo L210W reverznej transkriptázy, preukázali zníženú odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky tenofovir-dizoproxilom u už liečených a predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1 boli preukázané v 48 týždňov a 144 týždňov trvajúcich štúdiách.

V štúdií GS-99-907 sa počas 24 týždňov liečilo 550 už liečených dospelých pacientov placebom alebo tenofovir-dizoproxilom 245 mg. Priemerný počiatkový počet CD4 buniek bol 427 buniek/ mm^3 , priemerná HIV-1 RNA počiatková hodnota plazmy bola 3,4 \log_{10} kópií/ml (78% pacientov malo vírusovú záťaž < 5 000 kópií/ml) a priemerné trvanie predchádzajúcej HIV liečby bolo 5,4 roka. Počiatková genotypová analýza HIV izolátov od 253 pacientov preukázala, že 94% pacientov malo HIV-1 mutácie vyvolávajúce rezistencie spojené s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, 58% malo mutácie spojené s proteázovými inhibítormi a 48% malo mutácie spojené s inými ako nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

V 24. týždni časovo hodnotený priemer zmeny oproti počiatkovým hladinám plazmy v \log_{10} HIV-1 RNA (DAVG_{24}) bol -0,03 \log_{10} kópií/ml a -0,61 \log_{10} kópií/ml pre príjemcov ($p < 0,0001$) placebo a tenofovir-dizoproxilom 245 mg. Štatisticky významný rozdiel v prospech tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa pozoroval v časovo hodnotenom priemere zmeny počtu CD4 oproti základnej hodnote v 24. týždni (DAVG_{24}) (+13 buniek/ mm^3 pre tenofovir-dizoproxilom 245 mg *versus* -11 buniek/ mm^3 pre placebo, p -hodnota = 0,0008). Antivírusová odpoveď na tenofovir-dizoproxilom trvala počas 48 týždňov (DAVG_{48} bolo -0,57 \log_{10} kópií/ml, podiel pacientov s HIV-1 RNA pod 400 alebo 50 kópií/ml bol 41% a 18% v uvedenom poradí). U ôsmich (2%) pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa počas prvých 48 týždňov rozvinula K65R mutácia.

144 týždňová dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná fáza štúdie GS-99-903 hodnotila účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom 245 mg *versus* stavudín, keď sa použili v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u HIV-1 infikovaných dospelých pacientov predtým neliečených antiretrovírusovou terapiou. Priemerný počiatkový počet CD4 buniek bol 279 buniek/ mm^3 , priemerná počiatková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 4,91 \log_{10} kópií/ml, 19% pacientov malo symptomatickú HIV-1 infekciu a 18% malo AIDS. Pacienti boli rozvrstvení podľa počiatkových hodnôt HIV-1 RNA a počtu CD4. Štyridsaťtri percent pacientov malo počiatkové vírusové zaťaženie > 100 000 kópií/ml a 39% malo počet CD4 buniek < 200 buniek/ml.

U analýzy súboru, ktorý bolo zamýšľané liečiť (chýbajúce údaje a zmena v antiretrovírusovej terapii (ART) boli považované ako zlyhanie), bol podiel pacientov s HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml a 50 kópií/ml v 48. týždni liečby 80% a 76% v uvedenom poradí v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, v porovnaní s 84% a 80% v stavudínovom ramene. V 144. týždni bol podiel pacientov s HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml a 50 kópií/ml 71% a 68% v uvedenom poradí v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, v porovnaní so 64% a 63% v stavudínovom ramene.

Priemer zmeny oproti počiatočným hodnotám pre HIV-1 RNA a počtu CD4 v 48. týždni liečby bol podobný v oboch liečebných skupinách (-3,09 a -3,09 log₁₀ kópií/ml; +169 a 167 buniek/mm³ v skupinách tenofovir-dizoproxilom 245 mg a stavudínu v uvedenom poradí). Priemer zmeny oproti počiatočným hodnotám v 144. týždni liečby ostal podobný v oboch liečebných skupinách (-3,07 a -3,03 log₁₀ kópií/ml; +263 a +283 buniek/mm³ v skupinách tenofovir-dizoproxilom 245 mg a stavudínu v uvedenom poradí). Rovnaká odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom 245 mg sa pozorovala bez ohľadu na počiatočné hodnoty HIV-1 RNA a počet CD4.

K65R mutácia sa vyskytla u nepatrne vyššieho percenta pacientov v skupine tenofovir-dizoproxilom ako v aktívne kontrolovanej skupine (2,7% *versus* 0,7%). Rezistencia na efavirenz alebo lamivudín vo všetkých prípadoch buď predchádzala alebo sprevádzala rozvoj K65R. Osem pacientov malo HIV, ktorá vykazovala K65R v ramene tenofovir-dizoproxilom 245 mg, 7 z nich sa vyskytlo počas prvých 48 týždňov liečby a posledný v 96. týždni. Žiadny ďalší rozvoj K65R sa do 144. týždňa nepozoroval. Vo víruse u jedného pacienta v skupine s tenofovir-dizoproxilom sa vyvinula substitúcia K70E. Genotypová ani fenotypová analýza neposkytla žiadny dôkaz pre iné cesty rezistencie voči tenofoviru.

Údaje týkajúce sa HBV

HBV antivírusová aktivita in vitro: antivírusová aktivita tenofoviru voči HBV bola hodnotená *in vitro* v bunkovej línii HepG2 2.2.15. Hodnoty EC₅₀ pre tenofovir boli v rozmedzí od 0,14 do 1,5 μmol/l, s hodnotami CC₅₀ (50% cytotoxická koncentrácia) > 100 μmol/l.

Rezistencia: neboli identifikované žiadne mutácie HBV spojené s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom (pozri Klinická účinnosť a bezpečnosť). V skúškach s bunkami HBV kmene vykazujúce mutácie rtV173L, rtL180M a rtM204I/V spojené s rezistenciou voči lamivudínu a telbivudínu preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 0,7 do 3,4-násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. HBV kmene vykazujúce mutácie rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V a rtM250V spojené s rezistenciou voči entekaviru preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 0,6 do 6,9-násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. HBV kmene vykazujúce mutácie rtA181V a rtN236T spojené s rezistenciou voči adefoviru preukázali citlivosť voči tenofoviru v rozsahu od 2,9 do 10-násobku v porovnaní s vírusom divokého typu. Vírusy obsahujúce mutáciu rtA181T ostali citlivé voči tenofoviru s hodnotami EC₅₀ 1,5-násobku v porovnaní s vírusom divokého typu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Preukázanie prínosu tenofovir-dizoproxilom pri kompenzovanom a dekompenzovanom ochorení sa zakladá na virologickej, biochemickej a sérologickej odpovedi u dospelých pacientov s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou chronickou hepatitídou B. Liečba zahŕňala predtým neliečených pacientov, pacientov predtým už liečených lamivudínom, pacientov predtým už liečených adefovir-dipivoxilom a pacientov s mutáciami vyvolávajúcejmi rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilom na počiatku štúdie. Prínos bol tiež preukázaný na základe histologických odpovedí u pacientov s kompenzovaným ochorením.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene v 48. týždni (štúdie GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103)

48 týždňové výsledky z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií fázy 3 porovnávajúcich tenofovir-dizoproxilom a adefovir-dipivoxilom u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene sú uvedené nižšie v tabuľke 3. Štúdia GS-US-174-0103 bola vykonaná u 266 (randomizovaných a liečených) HBeAg pozitívnych pacientov, zatiaľ čo štúdia GS-US-174-0102 bola vykonaná u 375 (randomizovaných a liečených) HBeAg negatívnych a HBeAb pozitívnych pacientov.

V oboch štúdiách bol tenofovir-dizoproxil významne účinnejší ako adefovir-dipivoxil ohľadne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti úplnej odpovede na liečbu (definovaného ako hladina HBV DNA < 400 kópii/ml a zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy). Liečba tenofovir-dizoproxilom 245 mg bola tiež spojená s významne vyšším podielom pacientov s HBV DNA < 400 kópii/ml v porovnaní s liečbou adefovir-dipivoxilom 10 mg. Obe liečby mali podobné výsledky s ohľadom na histologickú odpoveď (definovanú ako zlepšenie Knodellovho nekro inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy) v 48. týždni (pozri tabuľku 3 nižšie).

V štúdií GS-US-174-0103 dosiahol v 48. týždni významne vyšší podiel pacientov normalizovanú hladinu ALT a úbytok HBsAg v skupine liečenej tenofovir-dizoproxilom oproti skupine liečenej adefovir-dipivoxilom (pozri tabuľku 3 nižšie).

Tabuľka 3: Parametre účinnosti v 48. týždni u kompenzovaných HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov

Parameter	Štúdia 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)		Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176	Adefovir-dipivoxil 10 mg n = 90
Úplná odpoveď (%) ^a	71*	49	67*	12
Histológia Histologická odpoveď (%) ^b	72	69	74	68
Stredná hodnota HBV DNA redukcie oproti počiatočnému stavu ^c (log ₁₀ kópii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kópii/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	76	77	68*	54
Sérológia (%) HBeAg úbytok/sérokonverzia	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg úbytok/sérokonverzia	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-hodnota oproti adefovir-dipivoxilu < 0,05.

^a Úplná odpoveď definovaná ako hladina HBV DNA < 400 kópii/ml a zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy.

^b Zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy.

^c Stredná hodnota zmeny HBV DNA oproti počiatočnému stavu odzrkadľuje iba rozdiel medzi počiatočnou hodnotou HBV DNA a hranicou detekcie (*limit of detection*, LOD) skúšky.

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatočnou hodnotou ULN.

n/a = *not applicable* (neaplikovateľné).

Tenofovir-dizoproxil bol spojený s významne vyšším podielom pacientov s nedetekovateľnou HBV DNA (< 169 kópii/ml [< 29 IU/ml]); hranica kvantifikovateľnosti skúšky HBV Roche Cobas Taqman), v porovnaní s adefovir-dipivoxilom (štúdia GS-US-174-0102; 91%, 56% a štúdia GS-US-174-0103; 69%, 9%).

V kombinácii štúdií GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 bola odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom porovnateľná u pacientov na začiatku štúdie už liečených nukleozidmi (n = 51) a u pacientov predtým neliečených nukleozidmi (n = 375) a u pacientov s normálnou ALT (n = 21) a abnormálnou ALT (n = 405) na začiatku štúdie. 49 z 51 pacientov liečených nukleozidmi bolo predtým liečených lamivudínom. 73% pacientov už liečených nukleozidmi a 69% pacientov predtým neliečených nukleozidmi dosiahlo úplnú odpoveď na liečbu; 90% pacientov už liečených nukleozidmi a 88% pacientov predtým neliečených nukleozidmi dosiahlo supresiu HBV DNA < 400 kópií/ml. Všetci pacienti s normálnou počiatočnou hodnotou ALT a 88% pacientov s abnormálnou počiatočnou hodnotou ALT dosiahlo supresiu HBV DNA < 400 kópií/ml.

Skúsenosti s liečbou trvajúcou dlhšie ako 48 týždňov v štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103
V štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103, po dvojito zaslepenej liečbe trvajúcej 48 týždňov (buď tenofovir-dizoproxilom 245 mg, alebo adefovir-dipivoxilom 10 mg) prešli pacienti bez prerušenia liečby na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom. V štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 pokračovalo do 384. týždňa 77% a 61% pacientov, v uvedenom poradí. V 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni sa vírusová supresia a biochemická a sérologická odpoveď udržiavali pokračujúcou liečbou tenofovir-dizoproxilom (pozri tabuľky 4 a 5 nižšie).

Tabuľka 4: Parametre účinnosti v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni otvorenej liečby u kompenzovaných HBeAg negatívnych pacientov

Parameter ^a	Štúdiá 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250						Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 125					
Týždeň	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérológia (%) HBeAg úbytok/séro- konverzia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg úbytok/séro- konverzia	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Na základe algoritmu dlhodobého vyhodnocovania (analýza LTE – *Long Term Evaluation*) - pacienti, ktorí ukončili štúdiu pred 384. týždňom z dôvodu koncového ukazovateľa definovaného protokolom, ako aj tí, ktorí dokončili 384-týždňovú liečbu, sú zahrnutí v menovateli.

^b 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba.

^c 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatočnou hodnotou ULN.

^e 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba.

^f 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^g 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba.

^h 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

ⁱ 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba.

^j 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^k Jeden pacient v tejto skupine sa stal prvýkrát HBsAg negatívnym pri prehliadke v 240. týždni a v štúdiu pokračoval v čase uzávierky údajov. Pacientov úbytok HBsAg bol však potvrdený pri nasledujúcej prehliadke.

^l 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba.

^m 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^a Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, okrem údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-tenofovir-dizoproxil).

^o 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba.

^p 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

n/a = not applicable (neaplikovateľné).

Tabuľka 5: Parametre účinnosti v 96., 144., 192., 240., 288. a 384. týždni otvorenej liečby u kompenzovaných HBeAg pozitívnych pacientov

Parameter ^a	Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)											
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176						Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 90					
Týždeň	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizovaná ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sérológia (%)												
HBeAg úbytok/séro- konverzia	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg úbytok/séro- konverzia	5/ 4	8/ 6 ^e	11/ 8 ^e	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^e	8/ 7 ^e	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Na základe algoritmu dlhodobého vyhodnocovania (analýza LTE – *Long Term Evaluation*) - pacienti, ktorí ukončili štúdiu pred 384. týždňom z dôvodu koncového ukazovateľa definovaného protokolom, ako aj tí, ktorí dokončili 384-týždňovú liečbu, sú zahrnutí v menovateli.

^b 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba.

^c 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 48 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^d Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s ALT nad počiatkovou hodnotou ULN.

^e 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba.

^f 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 96 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^g Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, vrátane údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-ITT).

^h 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba.

ⁱ 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 144 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^j 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba.

^k 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 192 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^l Uvedené údaje predstavujú kumulatívne percentuálne hodnoty založené na Kaplan-Meierovej analýze, okrem údajov zhromaždených po pridaní emtricitabínu do otvorenej liečby tenofovir-dizoproxilom (KM-tenofovir dizoproxil).

^m 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba.

ⁿ 48 týždňová dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 240 týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

^o 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba.

^p 48 týždňov dvojito zaslepenej liečby adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala 336-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

Párované údaje z biopsie pečene na počiatku štúdie a v 240. týždni boli k dispozícii pre 331/489 pacientov, ktorí pokračovali v štúdiách GS-US-174-0102 a GS-US-174-0103 v 240. týždni (pozri tabuľku 6 nižšie). U 95% (225/237) pacientov bez cirhózy na počiatku štúdie a u 99% (93/94) pacientov s cirhózou na počiatku štúdie buď nedošlo k žiadnej zmene alebo došlo k zlepšeniu fibrózy (Ishakovo skóre fibrózy). Z 94 pacientov s cirhózou na počiatku štúdie (Ishakovo skóre fibrózy: 5 – 6), u 26% (24) pacientov nedošlo k žiadnej zmene v Ishakovom skóre fibrózy a u 72% (68) došlo do 240. týždňa k zníženiu cirhózy so znížením Ishakovho skóre fibrózy najmenej o 2 body.

Tabuľka 6: Histologická odpoveď (v%) u HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych kompenzovaných pacientov v 240. týždni v porovnaní s hodnotami na počiatku štúdie

	Štúdia 174-0102 (HBeAg negatívni pacienti)		Štúdia 174-0103 (HBeAg pozitívni pacienti)	
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 250 ^c	Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 176 ^c	Prechod z adefovir-dipivoxilu 10 mg na tenofovir-dizoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologická odpoveď ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populácia použitá na analýzu histológie zahŕňala len pacientov s dostupnými údajmi z biopsie pečene (chýbajúce údaje = pacienti vynechaní z analýzy) do 240. týždňa. Odpoveď po pridaní emtricitabínu je vynechaná (celkom 17 pacientov v rámci oboch štúdií).

^b Zlepšenie Knodellovho nekro-inflamačného skóre najmenej o 2 body bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy.

^c 48-týždňová dvojito zaslepená liečba tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovala až 192-týždňová otvorená liečba.

^d 48-týždňová dvojito zaslepená liečba adefovir-dipivoxilom, po ktorej nasledovala až 192-týždňová otvorená liečba tenofovir-dizoproxilom.

Skúsenosti u pacientov so súbežnou infekciou HIV predtým liečených lamivudínom

V randomizovanej, 48 týždňovej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdiu s tenofovir-dizoproxilom 245 mg u dospelých pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a chronickou hepatitídou B predtým liečených lamivudínom (štúdia ACTG 5127), boli počiatočné priemerné sérové hladiny HBV DNA u pacientov randomizovaných do skupiny tenofoviru 9,45 log₁₀ kópií/ml (n = 27). Liečba tenofovir-dizoproxilom 245 mg bola spojená s priemernou zmenou v sérovej hladine HBV DNA oproti počiatočnej hodnote -5,74 log₁₀ kópií/ml (n = 18) u pacientov s 48. týždňovými údajmi. Okrem toho malo v 48. týždni 61% pacientov normálnu hladinu ALT.

Skúsenosti u pacientov s trvalou vírusovou replikáciou (štúdia GS-US-174-0106)

Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom 245 mg alebo tenofovir-dizoproxilom 245 mg spolu s 200 mg emtricitabínu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (štúdia GS-US-174-0106) u HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych dospelých pacientov s trvalou virémiou (HBV DNA ≥ 1 000 kópií/ml), počas liečby adefovir-dipivoxilom 10 mg po dobu viac ako 24 týždňov. Na počiatku štúdie bolo 57% pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom *versus* 60% pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom už predtým liečených lamivudínom. Celkovo viedla liečba tenofovir-dizoproxilom v 24. týždni u 66% (35/53) pacientov k HBV DNA < 400 kópií/ml (< 69 IU/ml) *versus* 69% (36/52) pacientov liečených emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (p = 0,672). Okrem toho 55% (29/53) pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom malo nedetekovateľnú HBV DNA (< 169 kópií/ml [< 29 IU/ml]); hranica kvantifikovateľnosti skúšky HBV Roche Cobas TaqMan) *versus* 60% (31/52) pacientov liečených emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom (p = 0,504). Porovnania medzi liečebnými skupinami s liečbou trvajúcou dlhšie ako 24 týždňov sú ťažko interpretovateľné, pretože skúšajúci mali možnosť zintenzívniť liečbu na otvorenú liečbu emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom. Dlhodobé štúdie na vyhodnotenie prínosu/rizika dvojitej liečby emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom u pacientov infikovaných iba HBV stále prebiehajú.

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene po 48 týždňoch (štúdia GS-US-174-0108)

Štúdia GS-US-174-0108 je randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia vyhodnocujúca bezpečnosť a účinnosť tenofovir-dizoproxilom (n = 45), emtricitabínu podávaného spolu s tenofovir-dizoproxilom (n = 45) a entekaviru (n = 22) u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene. V liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom mali pacienti na počiatku štúdie priemerné skóre CPT 7,2, priemerný počet HBV DNA 5,8 log₁₀ kópií/ml a priemerné sérové hladiny ALT 61 U/l. 42% (19/45) pacientov bolo na počiatku štúdie aspoň 6 mesiacov už liečených lamivudínom, 20% (9/45) pacientov bolo už liečených adefovir-dipivoxilom a 9 zo 45 pacientov (20%) malo mutácie vyvolávajúce rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilu. Spoločné primárne koncové ukazovatele bezpečnosti boli predčasné ukončenie liečby z dôvodu nežiaduceho účinku a potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu ≥ 0,5 mg/dl alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl.

U pacientov so skóre CPT ≤ 9 dosiahlo 74% (29/39) pacientov z liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom a 94% (33/35) pacientov z liečebnej skupiny s emtricitabínom spolu s tenofovir-dizoproxilom hodnoty HBV DNA < 400 kópii/ml po 48 týždňoch liečby.

Celkové sú údaje odvodené z tejto štúdie príliš obmedzené na vyvodenie akýchkoľvek definitívnych záverov ohľadne porovnania emtricitabínu spolu s tenofovir-dizoproxilom oproti tenofovir-dizoproxilu (pozri tabuľku 7 nižšie).

Tabuľka 7: Parametre bezpečnosti a účinnosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením v 48. týždni

Parameter	Štúdia 174-0108		
	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabín 200 mg/ tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 45)	Entekavir (0,5 mg alebo 1 mg) n = 22
Zlyhanie znášateľnosti (trvalé vysadenie skúšaného lieku z dôvodu nežiaduceho účinku ktorý sa vyskytol počas liečby) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potvrdené zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 0,5$ mg/dl od počiatku štúdie alebo potvrdená hladina sérového fosfátu < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kópii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normálna hladina ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2-bodové zníženie CPT od počiatku štúdie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Priemerná zmena skóre CPT od počiatku štúdie	-0,8	-0,9	-1,3
Priemerná zmena skóre MELD (Model for End-Stage Liver Disease, Model pre poslednú fázu ochorenia pečene) od počiatku štúdie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-hodnota porovnávajúca kombinované skupiny zahŕňajúce tenofovir so skupinou s entekavirom = 0,622,

^b p-hodnota porovnávajúca kombinované skupiny zahŕňajúce tenofovir so skupinou s entekavirom = 1,000.

Skúsenosti s liečbou trvajúcou dlhšie ako 48 týždňov v štúdiu GS-US-174-0108

Na základe analýzy, v ktorej nedokončenie/zmena liečby = zlyhanie, dosiahlo 50% (21/42) pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil, 76% (28/37) pacientov dostávajúcich emtricitabín spolu s tenofovir-dizoproxilom a 52% (11/21) pacientov dostávajúcich entekavir hodnoty HBV DNA < 400 kópii/ml v 168. týždni.

Skúsenosti u pacientov s HBV rezistentnou voči lamivudínu v 240. týždni (štúdia GS-US-174-0121)

Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu 245 mg sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (GS-US-174-0121) u HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych pacientov (n = 280), s kompenzovaným ochorením pečene, virémiou (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) a genotypovým dôkazom rezistencie voči lamivudínu (rtM204I/V +/- rtL180M). Iba päť pacientov malo na počiatku liečby

mutácie spojené s rezistenciou voči adefoviru. 141 a 139 dospelých pacientov bolo randomizovaných do liečebnej skupiny s tenofovir-dizoproxilom a emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom, v uvedenom poradí. Počiatočné demografické údaje boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné: na počiatku štúdie bolo 52,5% pacientov HBeAg negatívnych, 47,5% bolo HBeAg pozitívnych, priemerná hladina HBV DNA bola 6,5 log₁₀ kópií/ml a priemerná hodnota ALT bola 79 U/l.

Po 240 týždňoch liečby malo 117 zo 141 pacientov (83%) randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom hladinu HBV DNA < 400 kópií/ml a 51 zo 79 pacientov (65%) malo normalizovanú hodnotu ALT. Po 240 týždňoch liečby emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom malo 115 zo 139 pacientov (83%) hladinu HBV DNA < 400 kópií/ml a 59 z 83 pacientov (71%) malo normalizovanú hodnotu ALT. Spomedzi HBeAg pozitívnych pacientov randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom malo 16 zo 65 pacientov (25%) úbytok HBeAg a u 8 zo 65 pacientov (12%) sa vyskytla anti-HBe sérokonverzia do 240. týždňa. Spomedzi HBeAg pozitívnych pacientov randomizovaných do skupiny s emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom malo 13 zo 68 pacientov (19%) úbytok HBeAg a u 7 zo 68 pacientov (10%) sa vyskytla anti-HBe sérokonverzia do 240. týždňa. U dvoch pacientov randomizovaných do skupiny s tenofovir-dizoproxilom sa do 240. týždňa vyskytol úbytok HbsAg, ale nevyskytla sa anti-HBs sérokonverzia. U piatich pacientov randomizovaných do skupiny s emtricitabínom plus tenofovir-dizoproxilom sa vyskytol úbytok HbsAg, pričom u 2 z týchto 5 pacientov sa vyskytla anti-HBs sérokonverzia.

Klinická rezistencia

U 426 HBeAg negatívnych (GS-US-174-0102, n = 250) a HBeAg pozitívnych pacientov (GS-US-174-0103, n = 176) pôvodne randomizovaných do skupiny s dvojito zaslepenou liečbou tenofovir-dizoproxilom, ktorí potom prešli na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli hodnotené genotypové zmeny v HBV polymeráze oproti počiatočnej hodnote. Genotypové hodnotenia boli vykonané u všetkých pacientov s HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) a 384. (n = 2) týždni monoterapie tenofovir-dizoproxilom nepreukázali rozvoj žiadnych mutácií v súvislosti s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

U 215 HBeAg negatívnych (GS-US-174-0102, n = 125) a HBeAg pozitívnych pacientov (GS-US-174-0103, n = 90) pôvodne randomizovaných do skupiny s dvojito zaslepenou liečbou adefovir-dipivoxilom, ktorí potom prešli na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli hodnotené genotypové zmeny v HBV polymeráze oproti počiatočnej hodnote. Genotypové hodnotenia vykonané u všetkých pacientov s HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) a 384. (n = 2) týždni monoterapie tenofovir-dizoproxilom nepreukázali rozvoj žiadnych mutácií v súvislosti s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-174-0108 dostávalo 45 pacientov (vrátane 9 pacientov s mutáciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu a/alebo adefovir-dipivoxilu na počiatku štúdie) tenofovir-dizoproxil počas až 168 týždňov. Genotypové údaje z párovaných hodnôt izolátov HBV na počiatku štúdie a počas liečby boli k dispozícii pre 6/8 pacientov s hodnotu HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. týždni. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom. Genotypová analýza sa vykonala pre 5 pacientov zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom po 48. týždni. U žiadneho pacienta neboli zistené substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-174-0121 dostávalo 141 pacientov so substitúciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie tenofovir-dizoproxil počas až 240 týždňov. Kumulatívne sa u 4 pacientov vyskytla viremická príhoda (HBV DNA > 400 kópií/ml) v ich poslednom časovom bode liečby tenofovir-dizoproxilom. Spomedzi nich boli k dispozícii sekvenčné údaje z párovaných hodnôt izolátov HBV na začiatku skúšania a počas liečby pre 2 zo 4 pacientov. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilom.

V pediatrickej štúdiu (GS-US-174-0115) dostávalo na začiatku 52 pacientov (vrátane 6 pacientov s mutáciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie) zaslepeným spôsobom tenofovir-dizoproxil počas až 72 týždňov a potom bolo 51/52 pacientov prestavených na nezaslepené podávanie tenofovir-dizoproxilom (skupina tenofovir-dizoproxil-tenofovir-dizoproxil).

Genotypové hodnotenia boli vykonané u všetkých pacientov v tejto skupine s hodnotou HBV DNA > 400 kópií/ml v 48. týždni (n = 6), 72. týždni (n = 5), 96. týždni (n = 4), 144. týždni (n = 2) a v 192. týždni (n = 3). Päťdesiatštyri pacientov (vrátane 2 pacientov s mutáciami vyvolávajúcimi rezistenciu voči lamivudínu na počiatku štúdie) dostávalo na začiatku zaslepenú liečbu placebom počas 72 týždňov a 52/54 pacientov pokračovalo tenofovirom-dizoproxilom (skupina PLB- tenofovir-dizoproxil). Genotypové hodnotenia boli vykonané u všetkých pacientov v tejto skupine s hodnotou HBV DNA > 400 kópií/ml v 96. týždni (n = 17), 144. týždni (n = 7) a v 192. týždni (n = 8). V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-dizoproxilu.

V pediatrickej štúdií (GS-US-174-0144) boli genotypové údaje zo spárovaných počiatkových izolátov HBV a izolátov HBV počas liečby u pacientov, ktorí dostávali zaslepený tenofovir-dizoproxil, dostupné u 9 z 10 pacientov v 48. týždni, ktorí mali hodnotu plazmatickej HBV DNA > 400 kópií/ml. Genotypové údaje zo spárovaných počiatkových izolátov HBV a izolátov HBV počas liečby u pacientov, ktorí prešli na otvorený tenofovir-dizoproxil zo zaslepeného tenofovir-dizoproxilu (skupina TDF-TDF) alebo z placebo (skupina PLB-TDF) po najmenej 48 týždňoch zaslepenej liečby, boli k dispozícii pre 12 zo 16 pacientov v 96. týždni, pre 4 zo 6 pacientov v 144. týždni a pre 4 zo 4 pacientov v 192. týždni, ktorí mali hodnotu plazmatickej HBV DNA > 400 kópií/ml. V týchto izolátoch neboli identifikované žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou na tenofovir-dizoproxil do 48., 96., 144. alebo 192. týždňa.

Pediatrická populácia

HIV-1: v štúdií GS-US-104-0321 bolo 87 už liečených pacientov vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo im bolo podávané placebo (n = 42) v kombinácii s optimalizovaným základným režimom (*optimised background regimen*, OBR) po dobu 48 týždňov. Vzhľadom k obmedzeniam štúdie sa nepreukázal prínos tenofovir-dizoproxilu v porovnaní s placebom na základe plazmatických hladín HIV-1 RNA v 24. týždni. Očakáva sa však prínos pre populáciu dospievajúcich na základe extrapolácie údajov získaných u dospelých a komparačných farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2).

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo im bolo podávané placebo, bolo priemerné počiatkové Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice -1,004 a -0,809 a priemerné počiatkové Z-skóre BMD celého tela -0,866 a -0,584, v uvedenom poradí. V 48. týždni (koniec dvojito zaslepenej fázy) boli priemerné zmeny v Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom a skupiny liečenej placebom -0,215 a -0,165 a priemerné zmeny v Z-skóre BMD celého tela boli -0,254 a -0,179, v uvedenom poradí. Priemerná rýchlosť rastu BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou s placebom. V 48. týždni sa u šiestich dospievajúcich v skupine užívajúcej tenofovir-dizoproxil a u jedného dospievajúceho v skupine užívajúcej placebo vyskytol závažný úbytok BMD lumbálnej chrbtice (definovaný ako úbytok > 4%). U 28 pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom počas 96 týždňov sa Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice znížilo o -0,341 a Z-skóre BMD celého tela o -0,458.

V štúdií GS-US-104-0352 bolo 97 predtým liečených pacientov vo veku 2 až < 12 rokov so stabilnou virologickou supresiou, ktorí podstupovali liečebné režimy obsahujúce stavudín alebo zidovudín, randomizovaných buď na náhradu stavudínu alebo zidovudínu tenofovir-dizoproxilom (n = 48), alebo na pokračovanie liečby v ich pôvodnom režime (n = 49) po dobu 48 týždňov. V 48. týždni malo 83% pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 92% pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml. Rozdiel v podiele pacientov, u ktorých sa udržala hranica < 400 kópií/ml v 48. týždni, bol ovplyvnený hlavne vyšším počtom ukončení liečby v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom. Keď sa vylúčili chýbajúce údaje, malo v 48. týždni 91% pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 94% pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml.

U pediatrických pacientov boli hlásené poklesy BMD. U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, prípadne stavudínom alebo zidovudínom, bolo priemerné počiatkové Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice -1,034 a -0,498 a priemerné počiatkové Z-skóre BMD celého tela -0,471 a -0,386,

v uvedenom poradí. V 48. týždni (koniec randomizovanej fázy) boli priemerné zmeny v Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice 0,032 a 0,087 a priemerné zmeny v Z-skóre BMD celého -0,184 a -0,027 pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom, v uvedenom poradí. Priemerná miera nárastu kostnej hmoty lumbálnej chrbtice v 48. týždni bola pre liečebnú skupinu s tenofovir-dizoproxilom a liečebnú skupinu so stavudínom alebo zidovudínom podobná. Celkový nárast kostnej hmoty v tele bol nižší v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom, v porovnaní s liečebnou skupinou so stavudínom alebo zidovudínom. Významné (> 4%) zníženie BMD lumbálnej chrbtice sa v 48. týždni pozorovalo u jedného pacienta liečeného tenofovir-dizoproxilom a nepozorovalo sa u žiadneho z pacientov liečených stavudínom alebo zidovudínom. U 64 pacientov, ktorí boli liečení tenofovir-dizoproxilom po dobu 96 týždňov, kleslo Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice o -0,012 a celého tela o -0,338. Z-skóre BMD nebolo upravené podľa výšky a telesnej hmotnosti.

V štúdií GS-US-104-0352 ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) liečených tenofovir-dizoproxilom. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom (medián expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov).

Chronická hepatitída B: v štúdií GS-US-174-0115 dostávalo 106 HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s chronickou infekciou HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ kópií/ml, zvýšená sérová ALT ($\geq 2 \times$ ULN) alebo zvýšené hladiny sérovej ALT v anamnéze počas uplynulých 24 mesiacov] tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 52) alebo placebo (n = 54) po dobu 72 týždňov. Pacienti nesmeli byť predtým liečení tenofovir-dizoproxilom, ale mohli už predtým dostávať liečebné režimy na báze interferónu (> 6 mesiacov pred skríningom) alebo akúkoľvek inú perorálnu nukleozidovú/nukleotidovú liečbu proti HBV neobsahujúcu tenofovir-dizoproxil (> 16 týždňov pred skríningom). V 72. týždni malo spolu 88% (46/52) pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 0% (0/54) pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Sedemdesiatštyri percent (26/35) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normalizované hladiny ALT v 72. týždni v porovnaní s 31% (13/42) v skupine užívajúcej placebo. Odpoveď na liečbu tenofovir-dizoproxilom bola porovnateľná u pacientov predtým neliečených nukleoz(t)idmi (n = 20) a u pacientov už liečených nukleoz(t)idmi (n = 32) vrátane pacientov s rezistenciou na lamivudín (n = 6). Deväťdesiatpäť percent pacientov predtým neliečených nukleoz(t)idmi, 84% pacientov už liečených nukleoz(t)idmi a 83% pacientov s rezistenciou na lamivudín dosiahlo hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml v 72. týždni. Tridsaťjeden z 32 pacientov už liečených nukleoz(t)idmi bolo predtým liečených lamivudínom. V 72. týždni malo 96% (27/28) z imunitne aktívnych pacientov (HBV DNA $\geq 10^5$ kópií/ml, sérová ALT > 1,5 x ULN) v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 0% (0/32) pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnoty HBV DNA < 400 kópií/ml. Sedemdesiatpäť percent (21/28) z imunitne aktívnych pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normálne hladiny ALT v 72. týždni v porovnaní s 34% (11/32) v skupine s placebom.

Po 72 týždňoch zaslepenej randomizovanej liečby mohol byť každý jedinec prestavený na liečbu s nezaslepeným tenofovir-dizoproxilom až do 192. týždňa. Po 72. týždni sa udržala virologická supresia u tých pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepenú liečbu tenofovir-dizoproxilom, po ktorej nasledovalo nezaslepené podávanie tenofovir-dizoproxilom (skupina s tenofovir-dizoproxilom-tenofovir-dizoproxilom): 86,5 % (45/52) jedincov v skupine s tenofovir-dizoproxilom-tenofovir-dizoproxilom malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Medzi jedincami, ktorí dostali placebo počas dvojito zaslepeného obdobia sa podiel jedincov s hodnotou HBV DNA < 400 kópií/ml prudko zvýšil potom, ako začali liečbu nezaslepeným tenofovir-dizoproxilom (skupina s PLB-tenofovir-dizoproxilom): 74,1% (40/54) jedincov v skupine s PLB-tenofovir-dizoproxilom malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Podiel jedincov s normalizovanou hodnotou ALT v 192. týždni v skupine s tenofovir-dizoproxilom-tenofovir-dizoproxilom bol 75,8% (25/33) spomedzi tých, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni a 100,0% (2 z 2 jedincov) spomedzi tých, ktorí boli na začiatku HBeAg negatívni. Podobné boli percentuálne podiely jedincov v skupinách s tenofovir-dizoproxilom-tenofovir-dizoproxilom a PLB-tenofovir-dizoproxilom (37,5 % a 41,7 %, v uvedenom poradí), u ktorých sa vyskytla sérokonverzia na anti-HBe do 192. týždňa.

Údaje o hustote minerálov v kostiach (BMD) zo štúdie GS-US-174-0115 sú zhrnuté v tabuľke 8:

Tabuľka 8: Hustota minerálov v kostiach, začiatková hodnota, 72. týždeň a 192. týždeň

	Začiatková hodnota		72. týždeň		192. týždeň	
	Tenofovir dizoproxil-tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil- tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil	Tenofovir dizoproxil-tenofovir dizoproxil	PLB- tenofovir dizoproxil
Lumbálna chrbtica – priemerná hodnota (SD) Z-skóre BMD ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lumbálna chrbtica zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z-skóre BMD ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Celé telo – priemerná hodnota (SD) Z-skóre BMD ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Celé telo - zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z-skóre BMD ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lumbálna chrbtica zníženie BMD o minimál ne 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 pacient)	0 %	3,8 % (2 pacienti)	3,7 % (2 pacienti)
Celé telo zníženie BMD o minimál ne 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 (1 pacient)
Lumbálna chrbtica priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Celé telo priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Neaplikovateľné

^a Z-skóre BMD neupravené podľa výšky a telesnej hmotnosti

^b Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti do 72. týždňa

V štúdií GS-US-174-0144 bolo 89 HBeAg negatívnych a HBeAg pozitívnych pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s chronickou hepatítidou B liečených tenofovir-dizoproxilom 6,5 mg/kg až do maximálnej dávky 245 mg (n = 60) alebo placebo (n = 29) jedenkrát denne počas 48 týždňov.

Jedinci nesmeli byť predtým liečení tenofovir-dizoproxilom, museli mať hodnotu HBV DNA > 10⁵ kópií/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) a ALT > 1,5 × hornej hranice normálu (ULN) pri skríningu. V 48. týždni malo 77 % (46 zo 60) pacientov v skupine liečenej tenofovir-dizoproxilom a 7 % (2 z 29) pacientov v skupine s placebo hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml). Šesťdesiatšesť percent (38 z 58) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom malo normalizované hladiny ALT v 48. týždni v porovnaní s 15 % (4 z 27) v skupine s placebo. Dvadsaťpäť percent (14 zo 56) pacientov v skupine s tenofovir-dizoproxilom a 24 % (7 z 29) pacientov v skupine s placebo dosiahlo sérokonverziu HBeAg v 48. týždni.

Odpoveď na liečbu pri tenofovir-dizoproxile bola u predtým neliečených pacientov a predtým liečených jedincov porovnateľná so 76 % (38/50) predtým neliečených pacientov a 80 % (8/10) predtým liečených pacientov dosahujúcich hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni. Odpoveď na liečbu pri tenofovir-dizoproxile bola tiež podobná u jedincov, ktorí boli HBeAg negatívni, v porovnaní s tými, ktorí boli HBeAg pozitívni na začiatku so 77 % (43/56) HBeAg pozitívnych a 75,0 % (3/4) HBeAg negatívnych jedincov dosahujúcich hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni. Rozdelenie genotypov HBV na začiatku bolo v skupine s TDF a v skupine s placebo podobné. Väčšina jedincov boli buď genotypy C (43,8 %) alebo D (41,6 %) s nižšou alebo podobnou frekvenciou genotypov A a B (6,7 % pre každý). Len 1 jedinec randomizovaný do skupiny s TDF bol genotyp E na začiatku. Vo všeobecnosti boli odpovede na liečbu tenofovir-dizoproxilom podobné u genotypov A, B, C a E [75 - 100 % jedincov dosiahlo hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml) v 48. týždni] s nižšou mierou odpovede u jedincov s infekciou genotypom D (55 %).

Po najmenej 48 týždňoch zaslepenej randomizovanej liečby mohol každý účastník prejsť na otvorenú liečbu tenofovir-dizoproxilom až do 192. týždňa. Po 48. týždni sa zachovala virologická supresia u účastníkov užívajúcich dvojito zaslepený tenofovir-dizoproxil, po ktorom nasledoval otvorený tenofovir-dizoproxil (skupina TDF-TDF): 83,3 % (50/60) účastníkov v skupine TDF-TDF malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml (69 IU/ml). Spomedzi účastníkov, ktorí dostávali placebo počas dvojito zaslepeného obdobia, sa podiel účastníkov s hodnotou HBV DNA < 400 kópií/ml prudko zvýšil po podaní liečby otvoreným TDF (skupina PLB-TDF): 62,1 % (18/29) účastníkov v skupine PLB-TDF malo v 192. týždni hodnotu HBV DNA < 400 kópií/ml. Podiel účastníkov s normalizáciou ALT v 192. týždni v skupine TDF-TDF bol 79,3 % a v skupine PLB-TDF bol 59,3 % (na základe kritérií centrálného laboratória). U podobného percenta účastníkov v skupinách TDF-TDF a PLB-TDF (33,9 % a 34,5 %, v uvedenom poradí) sa pozorovala sérokonverzia HBeAg až do 192. týždňa. U žiadneho účastníka v žiadnej liečebnej skupine sa nepozorovala sérokonverzia HBsAg v 192. týždni. Miery odpovede na liečbu tenofovir-dizoproxilom v 192. týždni sa zachovali pre všetky genotypy A, B a C (80 – 100 %) v skupine TDF-TDF. V 192. týždni sa stále pozorovala nižšia miera odpovede u účastníkov s infekciou genotypu D (77 %), ale so zlepšením v porovnaní s výsledkami v 48. týždni (55 %).

Údaje o hustote minerálov v kostiach (BMD) zo štúdie GS-US-174-0144 sú zhrnuté v tabuľke 9:

Tabuľka 9: Hustota minerálov v kostiach, hodnotenie na začiatku, v 48. týždni a 192. týždni

	Začiatková hodnota		48. týždeň		192. týždeň	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Lumbálna chrbtica – priemerná hodnota (SD) Z skóre BMD	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lumbálna chrbtica – zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z skóre BMD	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Celé telo – priemerná hodnota (SD) Z skóre BMD	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Celé telo – zmena priemernej hodnoty (SD) od začiatkovej hodnoty Z skóre BMD	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulatívny výskyt – zníženie BMD lumbálnej chrbtice oproti začiatku $\geq 4\%$ ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulatívny výskyt – zníženie BMD celého tela oproti začiatku $\geq 4\%$ ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lumbálna chrbtica priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Celé telo priemerné zvýšenie BMD v %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Neaplikovateľné

^a Žiadni ďalší účastníci nemali pokles BMD $\geq 4\%$ po 48. týždni

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tenofovir-dizoproxilom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s HIV a chronickou hepatitídou B (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tenofovir-dizoproxil je vo vode rozpustný esterový prekurzor, ktorý sa *in vivo* rýchlo konvertuje na tenofovir a formaldehyd.

Tenofovir sa intracelulárne konvertuje na tenofovirmonofosfát a na aktívnu zložku tenofoviridifosfát.

Absorpcia

Po perorálnom podaní tenofovir-dizoproxilu HIV infikovaným pacientom sa tenofovir-dizoproxil rýchlo absorbuje a konvertuje na tenofovir. Podanie viacnásobných dávok tenofovir-dizoproxilu HIV infikovaným pacientom s jedlom malo za následok priemerné (koeficient odchýlky v %) hodnoty tenofoviru C_{max} , AUC a C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml a 64,4 (39,4%) ng/ml, v uvedenom poradí. Maximálna koncentrácia tenofoviru v sére sa pozorovala v stave nalačno do jednej hodiny od dávkovania a do dvoch hodín, keď sa podal s jedlom. Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir-dizoproxilu u pacientov nalačno bola približne 25%. Podanie tenofovir-dizoproxilu s veľmi tučným jedlom zvýšilo perorálnu biologickú dostupnosť so zvýšením AUC tenofoviru o približne 40% a C_{max} , o približne 14%. Po prvej dávke tenofovir-dizoproxilu najedeným pacientom sa stredná hodnota C_{max} v sére pohybovala od 213 po 375 ng/ml. Podanie tenofovir-dizoproxilu s ľahkým jedlom však nemalo významný účinok na farmakokinetiku tenofoviru.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa ustálený stav distribučného objemu tenofoviru odhadol na približne 800 ml/kg. Po perorálnom podaní tenofovir-dizoproxilu, sa tenofovir distribuoval do väčšiny tkanív s najvyššou koncentráciou vyskytujúcou sa v obličkách, pečeni a črevnom obsahu (predklinické štúdie). *In vitro* proteínová väzba tenofoviru na plazmatické alebo sérové proteíny bola menej ako 0,7 a 7,2%, v uvedenom poradí, pri rozmedzí koncentrácie tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml.

Biotransformácia

In vitro štúdie stanovili, že ani tenofovir-dizoproxil ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Okrem toho tenofovir, v koncentráciách podstatne vyšších (približne 300-násobok) ako tých, ktoré boli pozorované *in vivo*, neinhiboval metabolizmus lieku *in vitro* sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP450 izoforiem zahrnutých do biotransformácie lieku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Tenofovir-dizoproxil v koncentrácii 100 µmol/l nemá účinok na žiadnu z izoforiem CYP450, okrem CYP1A1/2, kde sa pozorovala malá (6%), ale štatisticky významná redukcia metabolizmu substrátu CYP1A1/2. Na základe týchto údajov je nepravdepodobné, že by sa vyskytli klinicky významné interakcie zahŕňajúce tenofovir-dizoproxil a lieky metabolizované cez CYP450.

Eliminácia

Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami, ako filtráciou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70-80% nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Celkový klírens sa odhaduje na približne 230 ml/h/kg (približne 300 ml/min). Renálny klírens, ktorý je v nadbytku hodnoty glomerulárnej filtrácie sa odhaduje na približne 160 ml/h/kg (približne 210 ml/min). To poukazuje na skutočnosť, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitá časť eliminácie tenofoviru. Po perorálnom podaní je konečný polčas tenofoviru približne 12 až 18 hodín.

Štúdie odhalili cestu aktívnej tubulárnej sekrécie tenofoviru ako influx do proximálnej tubulárnej bunky ľudskými organickými aniónovými transportérmi (hOAT) 1 a 3 a eflux do moča viacliekovým rezistentným proteínom 4 (MRP 4, *multidrug resistant protein*).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tenofoviru bola nezávislá od dávky tenofovir-dizoproxil u dávky v rozmedzí 75 až 600 mg a pri opakovanom dávkovaní nebola ovplyvnená žiadnou hladinou dávky.

Vek

Farmakokinetické štúdie sa neuskutočnili na starších pacientoch (vo veku nad 65 rokov).

Pohlavie

Obmedzené údaje o farmakokinetike tenofoviru u žien nepokazujú na žiadne väčšie vplyvy pohlavia.

Etnikum

Farmakokinetika nebola špecificky študovaná na rôznych etnických skupinách.

Pediatrická populácia

HIV-1: farmakokinetické vlastnosti tenofoviru pri ustálenom stave sa hodnotili u 8 dospelých pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg. Priemerné hodnoty (\pm SD) C_{max} a AUC_{tau} sú $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ a $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Expozícia tenofoviru dosiahnutá u dospelých pacientov dostávajúcich denné perorálne dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg bola podobná expozičiam dosiahnutým u dospelých dostávajúcich dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg jedenkrát denne.

Chronická hepatitída B: expozičia tenofoviru v ustálenom stave u detí a dospelých pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) infikovaných HBV, dostávajúcich dennú perorálnu dávku tenofovir-dizoproxil 245 mg bola podobná expozičiam dosiahnutým u dospelých, dostávajúcich dávku tenofovir-dizoproxil 245 mg jedenkrát denne.

Farmakokinetické štúdie s 245 mg tabletami tenofovir-dizoproxil u detí mladších ako 12 rokov alebo u detí s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili.

Porucha funkcie obličiek

U 40 HIV a HBV neinfikovaných dospelých pacientov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek definovanými podľa základného klírensu kreatinínu (CrCl) (normálna renálna funkcia keď $\text{CrCl} > 80$ ml/min; mierne poškodenie s $\text{CrCl} = 50 - 79$ ml/min; stredné poškodenie s $\text{CrCl} = 30 - 49$ ml/min a ťažké poškodenie s $\text{CrCl} = 10 - 29$ ml/min) sa po jednorazovom podaní dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg stanovovali farmakokinetické parametre tenofoviru. V porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou sa priemerné (koeficient odchýlky v%) vystavenie sa tenofoviru zvýšilo z 2 185 (12%) ng.h/ml u jedincov s $\text{CrCl} > 80$ ml/min na 3 064 (30%) ng.h/ml, 6 009 (42%) ng.h/ml a 15 985 (45%) ng.h/ml v uvedenom poradí u pacientov s miernou, strednou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pri odporúčaní dávok u pacientov s poruchou funkcie obličiek, so zvýšeným dávkovacím intervalom sa v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou očakáva vyšší vrchol plazmatických koncentrácií a nižšie hladiny C_{min} . Nie sú známe klinické dôsledky vyššie uvedeného.

U pacientov s poslednou fázou renálneho ochorenia (*end-stage renal disease*, ESRD), ($\text{CrCl} < 10$ ml/min) vyžadujúcich hemodialýzu, medzi dialýzou počas 48 hodín sa podstatne zvýšili koncentrácie tenofoviru dosiahnuc priemerné C_{max} 1 032 ng/ml a priemerné AUC_{0-48h} hodnoty 42 857 ng.h/ml.

Odporúča sa, aby sa dávkovací interval pre tenofovir-dizoproxil 245 mg u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min alebo u pacientov, ktorí už majú ESRD a vyžadujú dialýzu modifikoval (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika tenofoviru u nehemodialyzovaných pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min a u pacientov s ESRD liečených peritoneálnou alebo inými formami dialýzy nebola skúmaná.

Farmakokinetika tenofoviru u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola študovaná. Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by sa dali stanoviť odporúčané dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Jednorazová dávka 245 mg tenofovir-dizoproxil bola podaná HIV a HBV neinfikovaným dospelým pacientom s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie pečene definovanými podľa Childovej-Pughovej-Turcotteovej (CPT) klasifikácie. Farmakokinetika tenofoviru bola u jedincov s poškodením pečene v podstate nezmenená, čo naznačuje, že u týchto jedincov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Priemerné (koeficient odchýlky v%) hodnoty tenofoviru C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ boli u zdravých jedincov 223 (34,8%) ng/ml a 2 050 (50,8%) ng·h/ml, v uvedenom poradí, v porovnaní s 289 (46,0%) ng/ml a 2 310 (43,5%) ng·h/ml u jedincov so strednou pruchou funkcie pečene, a 305 (24,8%) ng/ml a 2 740 (44,0%) ng·h/ml u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Intracelulárna farmakokinetika

V neproliferatívnych mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMCs) u ľudí sa zistil polčas tenofoviridifosfátu približne 50 hodín, pričom polčas fytohemaglutinínu stimulovaného PBMCs sa zistil približne 10 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, psoch a opiciach pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňajú renálnu toxicitu a toxicitu voči kostiam a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a redukovaná hustota minerálov v kostiach (BMD) (potkany a psy). Toxicita voči kostiam u mladých dospelých potkanov a psov sa vyskytla pri ≥ 5 -násobných expozíciách u pediatrických alebo dospelých pacientov. U mladých infikovaných opíc sa toxicita voči kostiam vyskytla pri veľmi vysokých expozíciách po subkutánnom podaní dávky (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou BMD súvisiacou s liečivom.

Štúdie genotoxicity preukázali pozitívne výsledky v *in vitro* skúške s myším lymfómom, nejednoznačné výsledky u jedného z kmeňov používaných v Amesovom teste a slabé pozitívne výsledky v teste neplánovanej syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárnymi potkaními hepatocytmi. V *in vivo* skúške s myšími mikrojadrami kostnej drene boli však výsledky negatívne.

Perorálne štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach preukázali len nízku incidenciu duodenálnych tumorov u myší pri použití mimoriadne vysokej dávky. Výskyt týchto tumorov pravdepodobne nie je relevantný pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdiách peri/postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat.

Liečivo tenofovir-dizoproxil a hlavné produkty jeho premeny zostávajú dlhodobo v životnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
koloidný bezvodý kremík
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín
indigokarmínový hlinitý lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Len pre fľaše:

Po prvom otvorení: spotrebujte do 90 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom, tesnením obsahujúcim hliníkovú indukčnú tesniacu vložku a pohlcovačom vlhkosti (silikagélom), dostupná v nasledujúcich veľkostiach balenia: 30 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet.

OPA/ALU/PE/pohlcovač vlhkosti/PE - hliníkové blistrové balenia obsahujúce 10 alebo 30 filmom obalených tabliet.

OPA/ALU/PE/pohlcovač vlhkosti/PE – hliníkové perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúcimi 30 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. december 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. augusta 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Írsko

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom, 2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

FEAŠA ŠKATUEKA A ŠTÍTOK NA FEAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety
tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

<iba na škatuľke>

Dátum otvorenia:

<na štítku na fľaši a škatuľke>

Po prvom otvorení spotrebujte do 90 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1129/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME***[len na vonkajšom obale]*

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód, ktorý obsahuje špecifický identifikátor.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety
tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení spotrebujte do 90 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1129/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód, ktorý obsahuje špecifický identifikátor.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA A ŠTÍTOK NA FľaŠKE (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety
tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

< Pre vnútornú škatuľku multibalania:>

Súčasť multibalania, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

<iba na škatuľke>

Dátum otvorenia:

<na štítku na fľaši a škatuľke>

Po prvom otvorení spotrebujte do 90 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1129/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety
tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód, ktorý obsahuje špecifický identifikátor.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety
tenofovir-dizoproxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmom obalené tablety tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tenofovir disoproxil Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tenofovir disoproxil Mylan
3. Ako užívať Tenofovir disoproxil Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tenofovir disoproxil Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Ak bol tento liek predpísaný vášmu dieťaťu, všetky informácie v tejto písomnej informácii sú adresované vášmu dieťaťu (v takomto prípade čítajte oslovenie „vy“ ako „vaše dieťa“, v príslušnom tvare).

1. Čo je Tenofovir disoproxil Mylan a na čo sa používa

Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje liečivo *tenofovir-dizoproxil*. Toto liečivo je *antiretrovírusový* alebo *antivírusový* liek, ktorý sa používa na liečbu infekcie HIV alebo HBV alebo oboch infekcií. Tenofovir je *nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy*, všeobecne známy ako NRTI (*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) a účinkuje zasahovaním do normálnej činnosti enzýmov (u HIV *reverznej transkriptázy*; u hepatitídy B *DNA polymerázy*), ktoré sú nevyhnutné na samostatné rozmnožovanie vírusov. Tenofovir disoproxil Mylan sa musí vždy používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablety sa používajú na liečbu infekcie HIV (vírus ľudskej imunodeficiencie). Tablety sú vhodné pre:

- **dospelých,**
- **dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, ktorí sa už liečili** inými liekmi proti HIV, ktoré už nie sú plne účinné vzhľadom k rozvoju rezistencie alebo ktoré spôsobovali vedľajšie účinky.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablety sa tiež používajú na liečbu chronickej hepatitídy B, infekcie HBV (vírus hepatitídy B). Tablety sú vhodné pre:

- **dospelých,**
- **dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.**

Aby ste boli liečení Tenofovir disoproxilom Mylan na HBV, nemusíte mať HIV.

Tento liek nevylieči HIV infekciu. Pokým užívate Tenofovir disoproxil Mylan, môžu sa u vás predsa len rozvíjať infekcie alebo iné choroby pridružené k HIV infekcii. Môžete tiež preniesť HBV na iných, preto je dôležité dodržiavať opatrenia, aby sa zabránilo nakazeniu ďalších ľudí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tenofovir disoproxil Mylan

Neužívajte Tenofovir disoproxil Mylan:

- **ak ste alergický** na tenofovir, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.

Ak je to váš prípad, **okamžite informujte svojho lekára a neužívajte Tenofovir disoproxil Mylan.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tenofovir disoproxil Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Tenofovir disoproxil Mylan neznižuje riziko prenosu HBV na iných prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo nakazenou krvou. Musíte i naďalej dodržiavať opatrenia, aby sa predišlo nakazeniu ostatných.
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak testy preukázali problémy s vašimi obličkami, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** Tenofovir disoproxil Mylan sa nemá podávať dospelým, ktorí majú problémy s obličkami. Váš lekár môže pred začiatkom liečby nariadiť krvné testy, aby posúdil funkciu vašich obličiek. Tenofovir disoproxil Mylan môže mať počas liečby vplyv na vaše obličky. Váš lekár môže nariadiť vykonanie krvných testov počas liečby na sledovanie činnosti vašich obličiek. Ak ste dospelá osoba, môže vám váš lekár odporučiť, aby ste užívali tablety menej často. Neznižujte predpísanú dávku, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Tenofovir disoproxil Mylan sa zvyčajne neužíva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri *Iné lieky a Tenofovir disoproxil Mylan*). Ak sa tomu nedá zabrániť, váš lekár bude raz do týždňa sledovať funkciu vašich obličiek.

- **Problémy s kosťami.** U niektorých dospelých pacientov s HIV, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedier, kolien a ramien) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, oznámte to svojmu lekárovi.

Problémy s kosťami (prejavujúce sa ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí a niekedy končiace zlomeninami) sa môžu vyskytnúť aj z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Ak máte bolesť kostí alebo zlomeniny, informujte o tom svojho lekára.

Tenofovir-dizoproxil môže tiež spôsobiť aj úbytok kostnej hmoty. Najvýraznejší úbytok kostí sa pozoroval v klinických štúdiách, keď boli pacienti liečení tenofovir-dizoproxilom v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom.

Účinky tenofovir-dizoproxilu na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti u dospelých a pediatrických pacientov celkovo nie sú jasné.

Ak viete, že máte osteoporózu, informujte o tom svojho lekára. Pacienti s osteoporózou sú vystavení vyššiemu riziku zlomenín.

- **Informujte svojho lekára, ak máte v anamnéze (lekárske údaje o vašom zdravotnom stave a zdravotnom stave vašej rodiny) ochorenie pečene vrátane hepatitídy (zápalu pečene).** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovírotikami, je vyššie riziko vážnych a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak

máte infekciu hepatitídy B, váš lekár starostlivo zväži pre vás najlepšiu liečbu. Ak máte v anamnéze ochorenie pečene alebo chronickú infekciu hepatitídy B, váš lekár vám môže vykonávať krvné testy, aby sledoval funkciu vašej pečene.

- **Sledujte príznaky infekcií.** Ak máte pokročilú HIV infekciu (AIDS) a máte inú infekciu, môžu sa na začiatku liečby Tenofovir disoproxilom Mylan rozvinúť príznaky infekcie a zápalu alebo zhoršenie príznakov už existujúcej infekcie. Tieto príznaky môžu poukazovať na skutočnosť, že zlepšený imunitný systém vášho tela bojuje s infekciou. Sledujte prejavy zápalu alebo infekcie čoskoro potom, ako začnete užívať Tenofovir disoproxil Mylan. **Okamžite informujte svojho lekára**, ak spozorujete prejavy zápalu alebo infekcie.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie (búšenie srdca), tremor (tras) alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

- **Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak ste starší ako 65 rokov.** Tenofovir-disoproxil sa neskúmal u pacientov starších ako 65 rokov. Ak ste starší ako 65 rokov a bol vám predpísaný Tenofovir disoproxil Mylan, váš lekár vás bude starostlivo sledovať.

Deti a dospelí

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablety sú **vhodné** pre:

- **dospelých infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg, ktorí sa už liečili** inými liekmi proti HIV, ktoré už nie sú plne účinné vzhľadom na rozvoj rezistencie alebo, ktoré spôsobovali vedľajšie účinky,
- **dospelých infikovaných HBV vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablety **nie** sú vhodné pre nasledujúce skupiny:

- **Nevhodné pre deti infikované HIV-1** mladšie ako 12 rokov.
- **Nevhodné pre deti infikované HBV** mladšie ako 12 rokov.

Informácie o dávkovaní, pozri časť 3, *Ako užívať Tenofovir disoproxil Mylan*.

Iné lieky a Tenofovir disoproxil Mylan

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neukončujte liečbu liekmi proti HIV, ktoré vám predpísal váš lekár, keď začnete užívať Tenofovir disoproxil Mylan, ak máte HBV aj HIV.

- **Neužívajte Tenofovir disoproxil Mylan**, ak už užívate iné lieky obsahujúce tenofovir-disoproxil alebo tenofovir-afafenamid. Neužívajte Tenofovir disoproxil Mylan spolu s liekmi obsahujúcimi adefovir-dipivoxil (liek používaný na liečbu chronickej hepatitídy B).
- **Je veľmi dôležité informovať svojho lekára o tom, ak užívate iné lieky, ktoré môžu poškodiť vaše obličky.**

Tieto zahŕňajú:

- aminoglykozidy, pentamidín alebo vankomycín (proti bakteriálnej infekcii),

- amfotericín B (proti hubovej infekcii),
 - foskarnet, ganciklovir alebo cidofovir (proti vírusovej infekcii),
 - interleukín-2 (na liečbu rakoviny),
 - adefovir-dipivoxil (na liečbu HBV),
 - takrolimus (na utlmenie činnosti imunitného systému),
 - nesteroidové protizápalové lieky (NSAID, na zmiernenie bolesti kostí alebo svalov).
- **Iné lieky obsahujúce didanozín (proti HIV infekcii):** užívanie Tenofovir disoproxil Mylan s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín, môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a znížiť počty CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín sa v zriedkavých prípadoch pozoroval zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá bola niekedy smrteľná. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť kombináciou tenofoviru a didanozínu.
- **Tiež je dôležité informovať svojho lekára,** ak užívate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir na liečbu infekcie hepatitídy C.

Tenofovir disoproxil Mylan a jedlo a nápoje

Tenofovir disoproxil Mylan užívajte s jedlom (napr. s hlavným jedlom alebo menším jedlom).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Pokúste sa zabrániť otehotneniu** počas užívania Tenofovir disoproxil Mylan. Musíte používať účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotnenia.
- **Ak ste Tenofovir disoproxil Mylan užívali** počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.
- Ak ste matka s HBV a vaše dieťa dostalo liečbu na prevenciu prenosu hepatitídy B pri narodení, môžete dojčiť svoje dieťa, ale najprv sa porozprávajte so svojim lekárom, ktorý vám poskytne ďalšie informácie.
- Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte** so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tenofovir disoproxil Mylan môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania Tenofovir disoproxil Mylan pocit závratu, **nevedte vozidlo, nejazdite na bicykli** a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu

Predtým ako začnete užívať Tenofovir disoproxil Mylan, oznámte to svojmu lekárovi. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Tenofovir disoproxil Mylan

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

- **Dospelí:** každý deň 1 tableta s jedlom (napr. s hlavným jedlom alebo menším jedlom).
- **Dospievajúci vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg:** každý deň jedna tableta s jedlom (napr. s hlavným jedlom alebo menším jedlom).

Ak máte určité ťažkosti s prehltnutím, môžete použiť hrot lyžičky na rozdrvenie tablety. Potom zmiešajte prášok v približne 100 ml (polovica pohára) vody, pomarančovej šťavy alebo hroznovej šťavy a okamžite vypite.

- **Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár.** To zaisťuje, že váš liek je plne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávkovanie, pokiaľ tak nenariadi váš lekár.
- **Ak ste dospelý a máte problémy s obličkami,** môže vám váš lekár odporučiť užívať Tenofovir disoproxil Mylan menej často.
- Ak máte HBV, váš lekár vám môže navrhnúť testovanie na HIV, aby zistil, či máte HBV aj HIV. Údaje týkajúce sa pokynov k užívaniu ďalších antiretrovirov si prezrite v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.
- Pre pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím, môžu byť vhodnejšie iné liekové formy tohto lieku. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Ak užijete viac Tenofovir disoproxil Mylan, ako máte

Ak ste náhodne užili priveľa tabliet Tenofovir disoproxil Mylan, môže byť u vás zvýšené riziko výskytu možných vedľajších účinkov spojených s užívaním tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Spojte sa so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Tenofovir disoproxil Mylan

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Tenofovir disoproxil Mylan. Ak vynecháte dávku, zistite, aká dlhá doba uplynula od času, keď ste ju mali užiť.

- **Ak je to menej ako 12 hodín** od zvyčajného času užívania, užite ju čo najskôr ako môžete a potom užite vašu nasledujúcu dávku v jej pravidelnom čase.
- **Ak uplynulo viac ako 12 hodín** od času, kedy ste ju mali užiť, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Tenofovir disoproxil Mylan, užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití Tenofovir disoproxil Mylan, nemusíte užiť ďalšiu tabletu.

Ak prestanete užívať Tenofovir disoproxil Mylan

Neukončujte užívanie Tenofovir disoproxil Mylan bez toho, aby vám to poradil váš lekár. Ukončenie liečby Tenofovir disoproxilom Mylan môže znížiť účinnosť liečby odporúčanej vašim lekárom.

Ak máte hepatitídu B alebo HIV a hepatitídu B súčasne (súbežná infekcia), je veľmi dôležité neukončiť liečbu Tenofovir disoproxilom Mylan bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy alebo príznaky niektorých pacientov naznačujú, že u nich došlo k zhoršeniu hepatitídy po ukončení liečby Tenofovir disoproxilom Mylan. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu ich hepatitídy.

- Informujte svojho lekára predtým, ako z akéhokoľvek dôvodu ukončíte užívanie Tenofovir disoproxilom Mylan, najmä ak zaznamenáte akékoľvek vedľajšie účinky alebo máte ešte inú chorobu.

- Informujte okamžite svojho lekára o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.
- Spojte sa so svojim lekárom predtým, ako znovu začnete užívať tablety Tenofovir disoproxil Mylan.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a zvýšeniu hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky: ihneď informujte svojho lekára

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je **zriedkavý** (môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov), ale závažný vedľajší účinok, ktorý môže byť smrteľný. Nasledovné vedľajšie účinky môžu byť prejavmi laktátovej acidózy:
 - hlboké, rýchle dýchanie
 - ospalosť
 - pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie a bolesť brucha

Ak sa domnievate, že máte **laktátovú acidózu**, **spojte sa ihneď so svojim lekárom**.

Iné možné závažné vedľajšie účinky

Nasledovné vedľajšie účinky sú **menej časté** (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 pacientov):

- **bolesť v bruchu** spôsobená zápalom pankreasu
- poškodenie buniek obličkových kanálikov

Nasledovné vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (tieto môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov):

- **zápal obličiek, vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu**
- **zmeny v moči a bolesť chrbta** spôsobené problémami s obličkami, vrátane zlyhania obličiek
- **mäknutie kostí** (spojené s **bolesťou kostí** a niekedy končiacie zlomeninami), ktoré sa môže vyskytnúť z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov
- **vysoký obsah tuku v pečeni**

Ak si myslíte, že máte niektoré z týchto závažných vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Najčastejšie vedľajšie účinky

Nasledovné vedľajšie účinky sú **veľmi časté** (tieto môžu postihnúť viac ako 10 zo 100 pacientov):

- hnačka, vracanie, pocit na vracanie (nevoľnosť), závraty, vyrážky, pocit slabosti

Testy tiež môžu ukázať:

- znížené hladiny fosfátov v krvi

Iné možné vedľajšie účinky

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (tieto môžu postihnúť menej ako 10 zo 100 pacientov):

- bolesť hlavy, bolesť brucha, únava, nadúvanie, vetry

Testy tiež môžu ukázať:

- problémy s pečeňou

Nasledovné vedľajšie účinky sú **menej časté** (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 pacientov):

- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov

Testy tiež môžu ukázať:

- znížené hladiny draslíka v krvi
- zvýšený kreatinín v krvi
- problémy s pankreasom

Z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov sa môže vyskytnúť rozpad svalového tkaniva, mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami), bolesť svalov, slabosť svalov a pokles hladiny draslíka alebo fosfátu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (tieto môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov):

- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pečene
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tenofovir disoproxil Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pre fľaše: po prvom otvorení spotrebujte do 90 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje

- Liečivo je tenofovir-dizoproxil. Jedna tableta Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako maleát).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2 *Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu*), hydroxypropylcelulóza, koloidný bezvodý kremík, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, indigokarmínový hlinitý lak (E132).

Ako vyzerá Tenofovir disoproxil Mylan a obsah balenia

Filmom obalené tablety Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg sú svetlomodré okrúhle obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným nápisom TN245 na jednej strane a M na druhej strane.

Tento liek je dostupný v baleniach v plastových fľašiach s uzáverom vybaveným detskou poistkou a tesnením, ktoré obsahujú 30 filmom obalených tabliet a v multibaleníach s obsahom 90 filmom obalených tabliet, pozostávajúcich z 3 fliaš, z ktorých každá obsahuje 30 filmom obalených tabliet. Fľaše obsahujú tiež pohlcovač vlhkosti. Pohlcovač vlhkosti nekonzumujte.

Tablety sú tiež dostupné v blistrových baleniach obsahujúcich 10, 30 alebo 30 x 1 (jednotlivá dávka) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

Výrobca

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Írsko

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom, H-2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Tηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Tηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis A.S
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>/Chyba! Neplatné hypertextové prepojenie..