

1. IME ZDRAVILA

Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dizoprosiltenofovirjev fumarat, ki ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 159,196 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele filmsko obložene tablete, mandljeve oblike, z dimenzijami pribl. 16,9 mm dolžine in 10,4 mm širine, z vtisnjenim znakom "H" na eni strani ter znakom "123" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužba z virusom HIV-1

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete je indicirano v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje odraslih, okuženih s HIV-1.

Pri odraslih dokaz uspešnosti zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 temelji na rezultatih študije zdravljenja še nezdravljenih bolnikov, vključujoč bolnike z visoko virusno obremenitvijo (> 100.000 kopij/ml) in na študijah v katerih so Dizoprosiltenofovirat Accordpharma dodali k stabilni osnovni terapiji (večinoma tritirno zdravljenje), predhodno že zdravljenim bolnikom, ki so izkusili zgodnji virološki neuspeh in niso več reagirali na terapijo (< 10.000 kopij/ml, večina bolnikov je imela vrednost < 5.000 kopij/ml).

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete je indicirano tudi za zdravljenje mladostnikov, okuženih s HIV-1, odpornih na nukleotidne in nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI) ali s toksičnostjo, ki onemogoča uporabo zdravil prve izbire, starih 12 do < 18 let.

Pri odločanju o zdravilu Dizoprosiltenofovirat Accordpharma za zdravljenje bolnikov z okužbo z virusom HIV-1, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, je potrebno upoštevati posamezne teste virusne rezistence in/ali predhodno zdravljenje bolnikov.

Okužba z virusom hepatitis B

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitis B pri odraslih:

- s kompenzirano jetrno boleznijo z dokazano aktivno replikacijo virusov, vztrajno zvišano vrednostjo alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu in s histološko dokazanim aktivnim vnetjem in/ali fibrozo (glejte poglavje 5.1).
- z dokazanim na lamivudin rezistentnim virusom hepatitis B (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- z dekompenzirano jetrno boleznijo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete so indicirane za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let:

- s kompenzirano jetrno boleznijo in dokazano aktivno imunsko boleznijo, tj. aktivno replikacijo virusov in persistentno zvišano vrednostjo ALT v serumu, ali histološko dokazanim zmernim do hudim vnetjem in/ali fibrozo. Glede odločanja o uvedbi zdravljenja pri pediatričnih bolnikih glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora izvajati zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV in/ali z zdravljenjem kroničnega hepatitisa B.

Odmerjanje

HIV-1 in kronični hepatitis B

Odrasli in mladostniki, stari 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg:

Priporočen odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Accordpharma za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali za zdravljenje kroničnega hepatitisa B je 245 mg (ena tableta) enkrat dnevno, peroralno, s hrano.

Zdravilo Dizoproksiltenofovirat je na voljo tudi v obliki 33 mg/g zrnca za zdravljenje okužbe s HIV-1 in za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih ali mladostnikih, pri katerih ni mogoče uporabiti trdne farmacevtske oblike.

Odločitev za zdravljenje pediatričnih bolnikov (mladostnikov) mora temeljiti na skrbnem upoštevanju individualnih potreb bolnika in upoštevati trenutne smernice za zdravljenje pediatričnih bolnikov, vključno z vrednostjo izhodiščnih histoloških podatkov. Koristi dolgotrajne virološke supresije z nadaljevanjem zdravljenja je treba pretehtati glede na tveganje podaljšanega zdravljenja, vključno s pojavom rezistentnega virusa hepatitisa B in negotovostmi v povezavi z dolgoročnimi toksičnimi učinki na kosti in ledvice (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja pediatričnih bolnikov s kompenzirano jetrno boleznijo zaradi HBeAg-pozitivnega kroničnega hepatitisa B morajo biti koncentracije ALT v serumu stalno zvišane najmanj 6 mesecev, pri bolnikih s HBeAg-negativno boleznijo pa najmanj 12 mesecev.

Trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Prekinitev zdravljenja pride v poštev v naslednjih primerih:

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj 12 mesecev po potrditvi HBe serološke konverzije (izguba HBeAg in izguba HBV DNA z detekcijo anti-HBe pri najmanj dveh vzorcih seruma v razmaku najmanj 3–6 mesecev) ali do HBs serološke konverzije ali dokler ne pride do izgube učinkovitosti (glejte poglavje 4.4). Da bi odkrili kakršno koli pozno virološko ponovitev bolezni je treba po prekinitvi zdravljenja redno nadzorovati ravni serumske ALT in HBV DNA.
- Pri HBeAg negativnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj do HBs serološke konverzije ali do dokazane izgube učinkovitosti. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primerih, ko je dosežena stabilna virološka supresija (tj. najmanj 3 leta), pri čemer je treba po prekinitvi zdravljenja redno spremljati ravni ALT in HBV DNA v serumu, da se zazna morebitno virološko ponovitev bolezni. Če je zdravljenje podaljšano na več kakor 2 leti, je priporočljivo redno ponovno ocenjevanje zdravljenja za potrditev, da nadaljevanje z izbranim načinom zdravljenja za bolnika ostaja primerno.

Pri odraslih bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo ali cirozo prenehanje zdravljenja ni Priporočljivo.

Pediatrična populacija

Dizoproksiltenofovirat je na voljo tudi v obliki zrnca za zdravljenje okužbe s HIV-1 in za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do < 12 let, ter v obliki tablet manjše jakosti za zdravljenje pediatričnih bolnikov, okuženih s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B, starih 6 do < 12 let (glejte poglavje 5.1). Glejte povzetke glavnih značilnosti dizoproksiltenofovira 33 mg/g zrnca in dizoproksiltenofovira 123 mg, 163 mg ter 204 mg filmsko obložene tablete.

Varnost in učinkovitost dizoproksiltenofovira pri otrocih, okuženih s HIV-1, ali otrocih s kroničnim hepatitisom B, starih do 2 leti, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Accordpharma v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Dizoproksiltenofovirat Accordpharma s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dizoproksiltenofovirat Accordpharma za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Dizoproksiltenofovirat Accordpharma bruha, naj vzame drugo tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Dizoproksiltenofovirat Accordpharma, ni potrebno vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije Starostniki

Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike starejše od 65 let, ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Tenofovir se izloča preko ledvic, zato pri bolnikih z ledvično disfunkcijo izpostavljenost tenofovirju naraste.

Odrasli

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovira pri odraslih bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) so omejeni, dolgoročni podatki o varnosti pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 50-80 ml/min) niso bili ovrednoteni. Zato se sme pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro dizoproksiltenofovirat uporabljati samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja. Pri odraslih bolnikih, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi, je priporočljiv nižji dnevni odmerek. Zdravilo Dizoproksiltenofovirat Accordpharma je na voljo le v obliki 245 mg filmsko obloženih tablet. Preveri se lahko razpoložljivost drugih ustreznih formulacij.

Blaga ledvična okvara (očistek kreatinina 50-80 ml/min)

Omejeni podatki iz kliničnih študij podpirajo odmerjanje 245 mg dizoproksiltenofovira enkrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro.

Zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina od 30-49 ml/min)

Če dajanje nižjega odmerka ni mogoče, se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z 245 mg filmsko obloženimi tabletami. Uporabi se lahko odmerek 245 mg dizoproksiltenofovira vsakih 48 ur, ki temelji na podatkih farmakokinetičnega modeliranja enkratnih odmerkov pri bolnikih, ki so HIV-negativni in niso okuženi z virusom HBV, z različnimi stopnjami ledvične okvare, vključno s končno fazo ledvične bolezni, zaradi katere je potrebna hemodializa, toda v kliničnih študijah ni bil potrjen. Zato je potrebno pri teh bolnikih skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi

Zaradi nerazpoložljivosti drugih jakosti tablet ustrezne prilagoditve odmerka niso mogoče, zato uporaba pri

tej skupini bolnikov ni priporočljiva. Kjer alternativne oblike zdravljenja niso na voljo, se lahko uporabijo podaljšani odmerni intervali z 245 mg filmsko obloženimi tabletami, kot sledi:

Huda ledvična okvara: 245 mg dizoprosiltenofovirata vsakih 72–96 ur (odmerjanje dvakrat na teden).

Bolniki na hemodializi: 245 mg dizoprosiltenofovirata vsakih 7 dni po končani hemodializi*.

Te prilagoditve odmerkov niso bile potrjene s kliničnimi študijami. Simulacije nakazujejo, da podaljšani odmerni interval z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete ni optimalen in lahko vodi v povečano toksičnost in možnost nezadostnega odziva. Zato je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

* Na splošno velja: 1 odmerek enkrat tedensko pri predpostavljenih treh hemodializah na teden, vsaka po približno 4 ure ali skupno 12 ur.

Za bolnike z očistkom kreatinina < 10 ml/min, ki niso na hemodializi, ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Pediatrična populacija

Uporaba dizoprosiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če se jemanje zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma prekine pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B s sočasno okužbo z virusom HIV ali brez nje, je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Tablete Dizoprosiltenofovirat Accordpharma se jemljejo enkrat dnevno, peroralno s hrano.

V izjemnih primerih se lahko pri bolnikih z večjimi težavami s požiranjem zdravilo Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete zdrobi in nato pomeša z najmanj 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka ter nemudoma spiže.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred začetkom zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom je treba testiranje prisotnosti protiteles proti virusu HIV predlagati vsem bolnikom, okuženim z virusom HBV (glejte spodaj *Sočasna okužba z virusom HIV-1 in virusom hepatitisa B*).

HIV-1

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Hepatitis B

Bolniki morajo biti poučeni o tem, da zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom ne preprečuje tveganja za prenos HBV na druge preko spolnega stika ali okužbe s krvjo. Bolniki se morajo še naprej držati potrebnih previdnostnih ukrepov.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

- Zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat ali tenofoviralafenamid.
- Zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.
- Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Tritirno zdravljenje z nukleozidi/nukleotidi

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence, v obeh primerih v zgodnji fazi okužbe z virusom HIV, pri zdravljenju s kombinacijo dizoprosiltenofovirata z lamivudinom in abakavirom kakor tudi z lamivudinom in didanozinom pri odmerjanju enkrat na dan.

Učinki na ledvice in kosti pri odrasli populaciji

Učinki na ledvice

Tenofovir se v glavnem izloča preko ledvic. Pri klinični uporabi dizoprosiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Nadzor ledvic

Pred začetkom zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh bolnikih in nadzor delovanja ledvic (očistek kreatinina in koncentracija serumskega fosfata) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro je treba delovanje ledvic nadzirati pogosteje.

Obravnava ledvic

Če je pri katerem koli odraslem bolniku, ki prejema dizoprosiltenofovirat, koncentracija serumskega fosfata $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri odraslih bolnikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 50 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) je treba presoditi tudi o prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. O prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Sočasna uporaba in tveganje za toksične učinke na ledvice

Dizoprosiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2). Če je sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in nefrotoksičnega zdravila neizogibna, je potrebno tedensko nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo, so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju dizoprosiltenofovirata z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, ki so dizoprosiltenofovirat prejeli v kombinaciji z zaviralcem proteaze okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, so poročali o večjem tveganju za ledvično okvaro. Pri teh bolnikih je treba ledvično funkcijo skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z dejavniki tveganja za ledvice je treba sočasno dajanje dizoprosiltenofovirata z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno oceniti.

Uporaba dizoprosiltenofovirata klinično ni bila ovrednotena pri bolnikih, ki so prejeli zdravila, ki se izločajo po isti ledvični metabolni poti, vključno s transportnimi beljakovinami hOAT (*human organic anion transporter*) 1 in 3 ali MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*), npr. cidofovir, znano nefrotoksično zdravilo. Te transportne beljakovine v ledvicah bi lahko bile odgovorne za tubularno sekrecijo in delno tudi za ledvično izločanje tenofovirja in cidofovirja. Tako lahko pri sočasnem jemanju teh zdravil, ki se izločata po isti ledvični metabolni poti, vključno s transportnimi beljakovinami hOAT 1 in 3 ali MRP 4,

pride do spremembe njunih farmakokinetičnih lastnosti. Sočasna uporaba teh zdravil, ki se izločata po isti ledvični metabolni poti, ni priporočljiva, razen kadar je to neizogibno. V takem primeru je potrebno nadzirati ledvično funkcijo tedensko (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara

Varnost uporabe dizoproksiltenofovirata za ledvice je bila pri odraslih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) preučevana le v zelo omejenem obsegu.

Odrasli bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic so pomanjkljivi. Zato se sme dizoproksiltenofovirat uporabljati samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa, uporaba dizoproksiltenofovirata ni priporočljiva. Če alternativne oblike zdravljenja ni na razpolago, je treba interval med odmerki prilagoditi, delovanje ledvic pa skrbno nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Učinki na kosti

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno renalno tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne gostote kosti (MGK). V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji, v kateri sta bila primerjana dizoproksiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh zdravljenih skupinah opazili manjše zmanjšanje MGK kolka in hrbtenice. Zmanjšanje MGK hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od začetne vrednosti so bile v 144. tednu signifikantno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoproksiltenofoviratom. Zmanjšanje MGK v kolku je bilo do 96. tedna značilno večje v tej skupini. Vendar pa v 144 tednih te študije ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih anomalij na kosteh.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MGK opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljen zaviralec proteaze.

Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovirata na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

Učinki na ledvice in kosti pri pediatrični populaciji

V povezavi z dolgoročnimi toksičnimi učinki na kosti in ledvice obstajajo negotovosti. Poleg tega reverzibilnosti toksičnih učinkov na ledvice ni mogoče popolnoma ugotoviti. Zato se pri ocenjevanju razmerja koristi in tveganj pri zdravljenju, odločanju o ustreznem nadziranju med zdravljenjem (vključno z odločitvijo za prenehanje zdravljenja) in razmisleku o potrebi po dodatkih za vsak primer posebej priporoča multidisciplinarni pristop.

Učinki na ledvice

O neželenih učinkih na ledvice, skladnih s proksimalno ledvično tubulopatijo, so pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, starih 2 do < 12 let, poročali v klinični študiji GS-US-104-0352 (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Nadzor ledvic

Ledvično funkcijo (očistek kreatinina in koncentracija serumskega fosfata) je treba pred zdravljenjem ovrednotiti in med zdravljenjem nadzorovati kot pri odraslih (glejte zgoraj).

Obravnava ledvic

Če je pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki prejema dizoprosiltenofovirat, potrjena koncentracija serumskega fosfata $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri sumu na pojav anomalij na ledvicah ali njihovem odkritju je potrebno posvetovanje z nefrologom, da se razmisli o začasni prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. O prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Sočasna uporaba in tveganje za toksične učinke na ledvice
Uporablja se ista priporočila kot pri odraslih (glejte zgoraj).

Ledvična okvara

Uporaba dizoprosiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2). Zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom se ne sme začeti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro in ga je treba prekiniti pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se po začetku zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom razvije ledvična okvara.

Učinki na kosti

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči zmanjšanje MGK. Učinki dizoprosiltenofovirata, povezani z MGK, na dolgoročno zdravje kosti in bodoče tveganje za zlom, so negotovi (glejte poglavje 5.1).

Pri odkritju anomalij na kosteh ali sumu na njihov pojav pri pediatričnih bolnikih je potrebno posvetovanje z endokrinologom in/ali nefrologom.

Bolezni jeter

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s presajenimi jetri so zelo omejeni.

Podatki o varnosti in učinkovitosti dizoprosiltenofovirata pri bolnikih okuženih s HBV, ki imajo dekompenzirano jetrno bolezen in imajo po lestvici Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 točk, so omejeni. Ti bolniki so lahko izpostavljeni višjemu tveganju za resne neželene učinke na jetrih ali ledvicah. Zaradi tega je pri tej populaciji bolnikov treba skrbno nadzorovati parametre jeter, žolčnika in žolčevodov in ledvične parametre.

Poslabšanja hepatitisa

Poslabšanje med zdravljenjem: Spontana poslabšanja kroničnega hepatitisa B so sorazmerno običajna, zanje pa so značilna prehodna zvišanja ALT v serumu. Po uvedbi protivirusnega zdravljenja se lahko serumske vrednosti ALT pri nekaterih bolnikih povečajo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo zvišanja ALT v serumu navadno ne spremlja zvišanje koncentracije bilirubina v serumu ali jetrna dekompenzacija. Bolniki s cirozo so lahko bolj izpostavljeni tveganju za jetrno dekompenzacijo po poslabšanju hepatitisa, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati.

Poslabšanje po prenehanju zdravljenja: O akutnem poslabšanju hepatitisa so poročali tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B. Poslabšanja po zdravljenju so po navadi povezana z zvišanjem ravni HBV DNA, večina poslabšanj pa mine spontano. Vendar pa so poročali tudi o hudih poslabšanjih, vključno s smrtnimi primeri. Delovanje jeter je treba spremljati v rednih intervalih s kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami vsaj še nadaljnjih 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja proti hepatitisu B. Če je ustrezno, se lahko ponovno uvede zdravljenje hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitve zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanja hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

Poslabšanja so posebno resna in včasih smrtno nevarna pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo.

Sočasna okužba s hepatitisom C ali D: Podatkov o učinkovitosti tenofovirja pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C ali D ni.

Sočasna okužba z virusom HIV-1 in virusom hepatitisa B: Zaradi tveganja za nastanek odpornosti virusa

HIV se sme dizoprosiltenofovirat pri bolnikih, okuženih z virusoma HIV/HSV, uporabljati samo kot del ustreznega režima kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Bolniki s predobstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART, *combination antiretroviral therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja. Vendar pa je treba vedeti, da je lahko zvišanje ALT del očistka virusa HSV med zdravljenjem s tenofovirjem. Glejte "Poslabšanja hepatitisa" zgoraj.

Uporaba z nekaterimi protivirusnimi zdravili za hepatitis C

Sočasno dajanje dizoprosiltenofovirata in ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja poveča koncentracije tenofovirja v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z zdravljenjem HIV, ki vključuje dizoprosiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoprosiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezane s sočasnim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in dizoprosiltenofovirata z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem ledvične odpovedi. Bolnike, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sočasno z dizoprosiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati glede neželenih reakcij, ki so povezane z dizoprosiltenofoviratom.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje).

Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Starejši bolniki

Dizoprosiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja; zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z dizoprosiltenofoviratom potrebna previdnost.

Pomožne snovi

Zdravilo Dizoprosiltenofovirat Accordpharma 245 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolnim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Na osnovi rezultatov z *in vitro* preizkusov in glede na znano pot izločanja tenofovirja je možnost za s CYP450 posredovano interakcijo tenofovirja z drugimi zdravili majhna.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočena

Zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat ali tenofoviralfenamid.

Zdravila Dizoprosiltenofovirat Accordpharma se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.

Didanozin

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

Zdravila, ki se izločajo preko ledvic

Tenofovir se izloča predvsem preko ledvic, zato lahko sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo preko transportnih beljakovin hOAT 1, hOAT 3 ali MRP 4 (npr. cidofovir), poveča serumske koncentracije tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Dizoprosiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interleukin-2, vendar pa niso omejeni nanje (glejte poglavje 4.4).

Takrolimus lahko vpliva na delovanje ledvic, zato je ob sočasni uporabi takrolimusa in dizoprosiltenofovirata priporočeno skrbno nadzorovati bolnika.

Druge interakcije

Interakcije med dizoprosiltenofoviratom in drugimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔").

Preglednica 1: Interakcije med dizoprosiltenofoviratom in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek v mg)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih	Priporočilo glede sočasne uporabe z 245 mg dizoprosiltenofovira
ZDRAVILA ZA PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusne učinkovine		
Zaviralci proteaze		
atazanavir/ritonavir/ (300 enkrat dnevno/100 enkrat dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir/ (400 dvakrat dnevno/100 dvakrat dnevno)	lopinavir/ritonavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre lopinavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
darunavir/ritonavir/ (300/100 dvakrat dnevno)	darunavir: Brez pomembnega učinka na farmakokinetične parametre darunavirja/ritonavirja. tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
NRTI-ji (Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
didanozin	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60%.	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina ni priporočena (glejte poglavje 4.4). Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.

dipivoksiladefovirat	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z dipivoksiladefoviratom (glejte poglavje 4.4).
entekavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in entekavirja ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ¹	ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)¹</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>

<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + dolutegravir (50 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno /100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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% emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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% emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg enkrat dnevno)³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ni vrednosti</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ni vrednosti</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 %</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasnega dajanja dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom), ni bila dokazana.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

¹ Podatki na podlagi sočasnega odmerjanja ledipasvirja/sofosbuvirja. Pri razporejenem odmerjanju (na 12 ur) so bili rezultati podobni.

² Prevladujoči presnevki sofosbuvirja v krvnem obtoku.

³ Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo s HCV.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in emtricitabina, lamivudina, indinavirja, efavirenza, nelfinavirja, sakinavirja (okrepljenega z ritonavirjem), metadona, ribavirina, rifampicina, takrolimusa ali hormonskega kontracepcijskega sredstva norgestimata/etinilestradiola ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Dizoproksiltenofovirat se mora jemati s hrano, kajti hrana poviša biološko razpoložljivost tenofovirja (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z dizoproksiltenofoviratom. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe dizoproksiltenofovirata med nosečnostjo.

Iz literature izhaja, da izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu v tretjem trimesečju nosečnosti zmanjša tveganje prenosa virusa HBV z matere na otroka, če se dizoproksiltenofovirat daje materam, poleg imunoglobulina proti hepatitisu B in cepljenja proti hepatitisu B pri dojenčkih.

V treh nadzorovanih kliničnih preskušanjih je skupaj 327 nosečnic s kronično okužbo s HBV dobivalo dizoproksiltenofovirat (245 mg) enkrat na dan od 28. do 32. tedna nosečnosti do konca 1. do 2. meseca po porodu; matere in njihove otroke so spremljali do 12 mesecev po rojstvu. Iz teh podatkov ne izhajajo nobeni varnostni signali.

Dojenje

Na splošno mati s hepatitisom B lahko doji otroka, če se novorojenca ob rojstvu ustrezno obravnava za preprečevanje hepatitisa B.

Tenofovir se izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, zato izpostavljenost dojenčkov prek materinega mleka velja za zanemarljivo. Čeprav so dolgoročni podatki omejeni, pri dojenih otrocih

niso poročali o neželenih učinkih, zato matere, okužene s HBV, ki uporabljajo dizoprosiltenofovirat, lahko dojijo.

Splošno priporočljivo je, naj s HIV okužene matere ne dojijo, da se prepreči prenos HIV na dojenčka.

Plodnost

Klinični podatki o vplivu dizoprosiltenofovira na plodnost so omejeni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov dizoprosiltenofovira na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

HIV-1 in hepatitis B: Pri bolnikih, ki so prejeli dizoprosiltenofovirat, so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne ledvične tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki včasih vodijo k anomalijam na kosteh (redko prispevajo k zlomom). Nadziranje ledvične funkcije se priporoča pri bolnikih, ki prejema dizoprosiltenofovirat (glejte poglavje 4.4).

HIV-1: Neželeni učinki so za pričakovati pri približno 1/3 bolnikov, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Ponavadi so to blagi do zmerni neželeni učinki v prebavnem traktu. Približno 1% odraslih bolnikov, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov v prebavnem traktu.

Hepatitis B: Neželeni učinki so za pričakovati pri približno 1/4 bolnikov, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, od katerih jih je večina blagih. V kliničnih študijah bolnikov, okuženih s HBV, je bil najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavljal na dizoprosiltenofovirat, navzea (5,4%).

O akutnem poslabšanju hepatitisa so poročali tako pri bolnikih, ki so se zdravili kot pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B (glejte poglavje 4.4).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Ocena neželenih učinkov za dizoprosiltenofovirat temelji na podatkih o varnosti iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila. Vsi neželeni učinki so predstavljeni v preglednici 2.

Klinične študije za HIV-1: Ocena neželenih učinkov za HIV-1 v kliničnih študijah temelji na izkušnjah iz dveh študij. Prva zajema 653 predhodno že zdravljenih bolnikov, ki so bili 24 tednov zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom (n = 443) ali placebom (n = 210) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. V drugi dvojno slepi kontrolirani primerjalni študiji je 600 še nezdravljenih bolnikov 144 tednov prejelo 245 mg dizoprosiltenofovira (n = 299) ali stavudin (n = 301) v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom.

Klinične študije za hepatitis B: Ocena neželenih učinkov v kliničnih študijah za HBV temelji primarno na izkušnjah iz dveh dvojno slepih kontroliranih primerjalnih študij, v katerih je 641 odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B in kompenzirano jetrno boleznijo 48 tednov prejelo 245 mg dizoprosiltenofovira na dan (n = 426) ali 10 mg dipivoksiladefovira na dan (n = 215). Neželeni učinki, ki so jih opazili v 384-tedenskem neprekinjenem zdravljenju, so bili v skladu z varnostnim profilom dizoprosiltenofovira. Po začetnem upadu za približno -4,9 ml/min (z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe) ali -3,9 ml/min/1,73 m² (z uporabo enačbe za spremembo prehrane pri ledvičnem obolenju [MDRD, *modification of diet in renal disease*]) po prvih 4 tednih zdravljenja je bila stopnja letnega upada ledvične funkcije glede na izhodišče, o kateri so poročali pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, -1,41 ml/min (z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe) in -0,74 ml/min/1,73 m² na leto (z uporabo enačbe MDRD).

Bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo: Varnostni profil dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo je bil ocenjen v dvojno slepi aktivno kontrolirani študiji (GS-US-174-0108), med katero so bili odrasli bolniki 48 tednov zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali z entekavirjem (n = 22).

V skupini, ki je bila zdravljena z dizoproksiltenofoviratom, je do 48. tedna zdravljenja 7% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka, 9% bolnikov je imelo potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl ali potrjeno serumsko koncentracijo fosfata < 2 mg/dl; statistično signifikantnih razlik med kombiniranima skupinama, ki sta prejemale tenofovir, in skupino, ki je prejemale entekavir, ni bilo. Po 168 tednih 16% (7/45) bolnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 4% (2/45) bolnikov v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 14% (3/22) bolnikov v skupini z entekavirjem ni prenašalo zadevnega zdravila. Trinajst odstotkov (6/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 13% (6/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 9% (2/22) v skupini z entekavirjem je imelo potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl ali potrjeno serumsko koncentracijo fosfata < 2 mg/dl.

V 168. tednu je bila v tej populaciji bolnikov z dekompenzirano jetrno boleznijo stopnja smrtnosti 13% (6/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 11% (5/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 14% (3/22) v skupini z entekavirjem. Stopnja hepatoceličnega karcinoma je bila 18% (8/45) v skupini z dizoproksiltenofoviratom, 7% (3/45) v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in 9% (2/22) v skupini z entekavirjem.

Bolniki z visokim izhodiščnim številom točk po CPT lestvici so bili bolj izpostavljeni tveganju za nastanek resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s kroničnim hepatitisom B, rezistentnim na lamivudin: Novih neželenih učinkov na dizoproksiltenofovirat v randomizirani, dvojno slepi študiji (GS-US-174-0121), v kateri je 280 na lamivudin rezistentnih bolnikov 240 tednov prejemale zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (n = 141) ali emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (n = 139), niso opredelili.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, domnevno (vsaj možno) povezani z zdravljenjem, po organskih sistemih in pogostosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so definirane kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z dizoproksiltenofoviratom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila.

Pogostnost	Dizoproksiltenofovirat
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Zelo pogosti:	hipofosfatemija ¹
Občasni:	hipokaliemija ¹
Redki:	laktacidoza
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	omotičnost
Pogosti:	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	driska, bruhanje, navzea
Pogosti:	abdominalna bolečina, napihnjenost trebuha, flatulenca
Občasni:	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti:	povišane vrednosti transaminaz
Redki:	jetrna steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Zelo pogosti:	izpuščaj
Redki:	angioedem

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Občasni:	rabdomioliza ¹ , mišična oslabeledost ¹
Redki:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{1, 2} , miopatija ¹

<i>Bolezni sečil:</i>	
Občasni:	povišan kreatinin, proksimalna ledvična tubulopatija (vključno s Fanconijevim sindromom)
Redki:	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ² , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo pogosti:	astenija
Pogosti:	utrujenost

¹ Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. V odsotnosti tega stanja ne kaže na vzročno povezanost z dizoproksiltenofoviratom.

² Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovira niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih dizoproksiltenofovira v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7 319).

Opis izbranih neželenih učinkov

HIV-1 in hepatitis B: Ledvična okvara

Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično poškodbo, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8 *Povzetek varnostnega profila*). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovira običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoproksiltenofovira. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovira večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza:

Pri uporabi dizoproksiltenofovira samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter, in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoproksiltenofovira povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

HIV-1:

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Hepatitis B:

Poslabšanja hepatitisa med zdravljenjem

V študijah pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi, so se zvišanja ALT med zdravljenjem za > 10-kratno vrednost ZMN (zgornje meje normalne vrednosti) in > 2-kratno vrednost izhodiščne vrednosti pojavila pri 2,6% bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofovira. Mediana časa do zvišanja ALT med zdravljenjem je bila 8 tednov, zvišanje se je ob neprekinjenem zdravljenju prenehalo, v večini primerov pa je bilo povezano z zmanjšanjem virusne obremenitve za

$\geq 2 \log_{10}$ kopij/ml, ki se je zgodilo pred zvišanjem ALT ali pa je sovpadalo z njim. Med zdravljenjem je priporočeno redno spremljati delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).

Poslabšanja hepatitisa po prekinitvi zdravljenja

Pri bolnikih, okuženih s HBV, so se po prekinitvi zdravljenja HBV pokazali klinični in laboratorijski znaki poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

HIV-1

Ocena neželenih učinkov temelji na dveh randomiziranih študijah (študija GS-US-104-0321 in študija GS-US-104-0352) s 184 pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV-1 (starimi 2 do < 18 let), ki so se 48 tednov zdravili z dizoprosiltenofoviratom (n = 93) ali placebom/aktivnim primerjanim zdravilom (n = 91) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, so bili v skladu s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z dizoprosiltenofoviratom pri odraslih (glejte poglavji 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici in 5.1*).

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih. Pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, so pri osebah, ki so prejemale dizoprosiltenofovirat, opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so prejemale placebo. Pri otrocih, okuženih s HIV-1, so pri osebah, ki so prešle na dizoprosiltenofovirat, opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vseboval stavudin ali zidovudin (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je 84 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu (mediana izpostavljenosti dizoprosiltenofoviratu 331 tednov), zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjen nivo hitrosti glomerularne filtracije (GFR) med 70 in 90 ml/min/1,73 m². Med njimi so imeli 3 bolnikiklinično pomembno zmanjšanje ocenjene GFR, ki se je po prekinitvi uporabe dizoprosiltenofovirata izboljšala.

Kronični hepatitis B

Ocena neželenih učinkov temelji na eni randomizirani študiji (študija GS-US-174-0115) s 106 mladostniki (starimi 12 do < 18 let) s kroničnim hepatitisom B, ki so se 72 tednov zdravili s 245 mg dizoprosiltenofoviratom (n = 52) ali placebom (n = 54), in drugi randomizirani študiji (študija GS-US-174-0144) z 89 bolniki s kroničnim hepatitisom B (starih 2 do < 12 let), ki so se 48 tednov zdravili z dizoprosiltenofoviratom (n = 60) ali placebom (n = 29). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri mladostnikih, ki so se zdravili z dizoprosiltenofoviratom, so bili v skladu s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z dizoprosiltenofoviratom pri odraslih (glejte poglavji 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici in 5.1*).

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HBV, starih 2 do < 18 let. Pri osebah, ki so prejemale dizoprosiltenofovirat, opazili nižji Z-indeks MGK kot pri osebah, ki so prejemale placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Druga(e) posebna(e) populacija(e)

Starejši bolniki

Dizoprosiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z dizoprosiltenofoviratom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro

Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z zdravilom Dizoprosiltenofovirat Accordpharma (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba dizoprosiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.8 in 5.3) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Zdravljenje

Tenofovir se lahko odstrani s hemodializo; vrednost mediane hemodializnega očistka za tenofovir je 134 ml/min. Ni znano, ali se lahko tenofovir odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF07

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Dizoprosiltenofovirjev fumarat je fumaratna sol predzdravila dizoprosiltenofovirata.

Dizoprosiltenofovirat se absorbira in pretvori v učinkovino tenofovir, ki je analog nukleozid (nukleotid) monofosfata. Tenofovir se nato pretvori s sestavnimi celičnimi encimi v aktivni metabolit, tenofovir difosfat, ki obligatorno prekine sintezo DNA. Znotrajcelični razpolovni čas ($T_{1/2}$) tenofovir difosfata je 10 ur v aktiviranih celicah ter 50 ur v mirujočih mononuklearnih celicah periferne krvi (*PBMC, peripheral blood mononuclear cells*). Tenofovir difosfat zavira reverzno transkriptazo virusa HIV-1 in polimerazo virusa HBV z direktno kompeticijo za vezavo z naravnim dezoksiribonukleotidnim substratom in potem, ko je vključen v DNA, povzroči prekinitev njene sinteze. Tenofovir difosfat je šibek zaviralec celičnih polimeraz α , β in γ . Tenofovir ni pokazal učinkov na sintezo mitohondrijske DNA ali na nastajanje mlečne kisline pri koncentracijah do 300 $\mu\text{mol/l}$ pri *in vitro* analizah.

Informacije, ki se nanašajo na virus HIV

Protivirusna aktivnost proti virusu HIV in vitro: 50% inhibitorna koncentracija (EC_{50}) tenofovirja za divji tip laboratorijskega seva HIV-1_{IIIIB} znaša 1-6 $\mu\text{mol/l}$ v limfoidnih celičnih linijah in EC_{50} za primarne izolate HIV-1 podtipa B je 1,1 $\mu\text{mol/l}$ v PBMC. Tenofovir je prav tako aktiven proti podtipom HIV-1 A, C, D, E, F, G in O in proti HIV_{BaL} v primarnih monocitih/makrofagih. Tenofovir kaže *in vitro* aktivnost proti HIV-2 z EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ v MT-4 celicah.

Rezistenca: *In vitro* in pri nekaterih bolnikih so bili izbrani sevi HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofovir in z mutacijo reverzne transkriptaze K65R (glejte razdelek Klinična učinkovitost in varnost). Uporabi dizoprosiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih s sevom nosilcem K65R mutacije, ki

so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je s tenofovirjem izbrana substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1 povzročila zmanjšano občutljivost za tenofovir.

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili, so ocenili aktivnost 245 mg dizoproksiltenofovirata proti sevom virusa HIV-1, odpornim na nukleozidne zaviralce. Rezultati so pokazali, da so bolniki, katerih HIV je izražal tri ali več mutacij, povezanih z analogom timidina (*TAM*, *thymidine-analogue associated mutations*), ki so vsebovale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, kazali zmanjšan odziv na zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost dizoproksiltenofovirata so dokazali pri že zdravljenih in še nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1, v 48 oziroma 144 tednov trajajočih študijah.

V študijo GS-99-907 je bilo vključenih 550 predhodno že zdravljenih odraslih bolnikov. Prejemali so placebo ali 245 mg dizoproksiltenofovirat 24 tednov. Ob začetku študije je bilo srednje število CD4 celic 427 celic/mm³, srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 3,4 log₁₀ kopij/ml (78% bolnikov je imelo virusno obremenitev < 5.000 kopij/ml) in srednje trajanje predhodnega zdravljenja HIV je bilo 5,4 let. Genotipska analiza HIV izolatov pri 253 bolnikih je ob začetku študije odkrila, da ima 94% bolnikov HIV-1 mutacije za rezistenco povezane z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, 58% je imelo mutacije, povezane s proteaznimi zaviralci, in 48% je imelo mutacije, povezane z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

V 24. tednu je časovno vrednotena povprečna sprememba od začetne vrednosti izražena kot log₁₀ plazemske koncentracije HIV-1 RNA (DAVG₂₄) znašala -0,03 log₁₀ kopij/ml pri bolnikih, ki so prejemali placebo in -0,61 log₁₀ kopij/ml pri prejemnikih 245 mg dizoproksiltenofovirata (p < 0,0001). Statistično signifikantna razlika v prid 245 mg dizoproksiltenofoviratu je bila opažena v časovno vrednoteni srednji vrednosti spremembe od začetne vrednosti v 24. tednu (DAVG₂₄) pri številu CD4 (+13 celic/mm³ za 245 mg dizoproksiltenofovirat proti -11 celic/mm³ za placebo, p = 0,0008). Protivirusni učinek dizoproksiltenofovirata je bil izražen skozi 48 tednov (DAVG₄₈ je bila -0,57 log₁₀ kopij/ml, delež pacientov z HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml je bil 41%, s pod 50 kopij/ml pa 18%). Osem (2%) bolnikov, zdravljenih z 245 mg dizoproksiltenofoviratom, je razvilo K65R mutacijo v teku prvih 48 tednov.

144 tednov trajajoča, dvojno slepa, aktivno kontrolirana faza študije GS-99-903 je ocenjevala učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata napram stavudinu pri uporabi v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1, še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Ob začetku študije je bilo srednje število CD4 celic 279 celic/mm³, srednja plazemska koncentracija HIV-1 RNA 4,91 log₁₀ kopij/ml; 19% bolnikov je imelo simptome okužbe s HIV-1 in 18% je imelo AIDS. Bolniki so bili razvrščeni glede na začetno vrednost HIV-1 RNA in števila CD4 celic. 43% bolnikov je imelo začetno vrednost virusne obremenitve > 100.000 kopij/ml in 39% je imelo število CD4 celic < 200 celic/ml.

V analizi populacije namenjene za zdravljenje (pomanjkanje podatkov in sprememba protiretrovirusne terapije se smatra kot neuspeh) je bil delež bolnikov s HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml 80% in bolnikov z manj kot 50 kopijami/ml 76% v 48. tednu zdravljenja z 245 mg dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s 84% in 80% v stavudinski skupini. V 144. tednu je bil delež bolnikov s HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml 71% in bolnikov z manj kot 50 kopij/ml 68% v skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s 64% in 63% v stavudinski skupini.

Srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti za HIV-1 RNA in število CD4 je bila v 48. tednu zdravljenja podobna v obeh zdravljenih skupinah (-3,09 log₁₀ kopij/ml, +169 celic/mm³ pri 245 mg dizoproksiltenofoviratu ter -3,09 log₁₀ kopij/ml, +167 celic/mm³ pri stavudinski skupini). V 144. tednu zdravljenja je ostala srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti podobna v obeh zdravljenih skupinah (-3,07 log₁₀ kopij/ml in +263 celic/mm³ v skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom ter -3,03 log₁₀ kopij/ml in +283 celic/mm³ v stavudinski skupini). Ne glede na začetno vrednost HIV-1 RNA in števila CD4 je bil odziv na zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofoviratom enak.

Mutacija K65R se je pojavila pri bolnikih v dizoproksiltenofoviratni skupini v rahlo zvišanem odstotku kot pri aktivni kontrolni skupini (2,7% napram 0,7%). V vseh primerih je bila rezistenca na efavirenz oziroma lamivudin ali predhodno obstoječa ali pa sočasna z razvojem K65R. V skupini z 245 mg dizoproksiltenofoviratom je imelo 8 bolnikov HIV, ki je izražal mutacijo K65R, pri 7 od teh se je ta pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja, pri enem pa v 96. tednu. Do 144. tedna niso opazili nobenega nadaljnjega razvoja K65R. Pri enem bolniku v skupini z dizoproksiltenofoviratom se je pri virusu razvila substitucija K70E. Niti genotipske niti fenotipske analize niso podale dokazov za druge poti razvoja rezistence na tenofovir.

Informacije, ki se nanašajo na virus HBV

Protivirusna aktivnost proti virusu HBV in vitro: Protivirusno aktivnost tenofovirja proti virusu HBV *in vitro* so ocenili na celični liniji HepG2 2.2.15. Vrednosti EC₅₀ za tenofovir so bile v razponu od 0,14 do 1,5 µmol/l, vrednosti CC₅₀ (50% citotoksične koncentracije) pa so bile > 100 µmol/l.

Rezistenca: Mutacij virusa HBV, povezanih z rezistenco na dizoproksiltenofovirat, niso odkrili (glejte razdelek Klinična učinkovitost in varnost). V celičnih preiskavah so bili sevi HBV z mutacijami rtV173L, rtL180M in rtM204I/V, povezanimi z rezistenco na lamivudin in telbivudin, 0,7- do 3,4-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Sevi virusa HBV z mutacijami rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V in rtM250V, povezanimi z rezistenco na entekavir, so bili 0,6- do 6,9-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Sevi virusa HBV z mutacijami srtA181V in rtN236T, povezanimi z rezistenco na adefovir, so bili 2,9- do 10-krat bolj občutljivi na tenofovir kot pri divjem tipu virusa. Virusi z mutacijo rtA181T so ostali občutljivi za tenofovir, vrednosti EC₅₀ pa so bile 1,5-krat večje kot pri divjem tipu virusa.

Klinična učinkovitost in varnost

Dokaz uspešnosti dizoproksiltenofovirata pri kompenzirani in dekompenzirani boleznini temelji na viroloških, biokemijskih in seroloških odzivih pri odraslih s kroničnim hepatitisom B, pozitivnim na HBeAg in negativnim na HBeAg. Med zdravljenimi bolniki so bili takšni, ki se predhodno še niso zdravili, bolniki, ki so že prejeli lamivudin, bolniki, ki so že prejeli dipivoksiladefovir in bolniki, ki so imeli ob izhodiščni točki mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na lamivudin in/ali na dipivoksiladefovir. Korist je bila dokazana tudi na osnovi histoloških odzivov bolnikov s kompenzirano boleznijo.

Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo v 48. tednu (študiji GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103)

Rezultati iz 48 tednov dveh randomiziranih dvojno slepih študij 3. faze, v katerih so primerjali dizoproksiltenofovirat in dipivoksiladefovirat pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo, so prikazani v preglednici 3 spodaj. V študiji GS-US-174-0103 je sodelovalo 266 (naključno razporejenih in zdravljenih) bolnikov, pozitivnih na HBeAg, v študiji GS-US-174-0102 pa je sodelovalo 375 (naključno razporejenih in zdravljenih) bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg.

V obeh študijah je bil dizoproksiltenofovirat pomembno učinkovitejši od dipivoksiladefovirata v primarnem cilju učinkovitosti študije, popolnemu odzivu (opredeljeni kot ravni HBV DNA < 400 kopij/ml in izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (*Knodel Necroinflammatory Score*) brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (*Knodel Fibrosis*)). Zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata je bilo povezano tudi s pomembno večjim deležem bolnikov z < 400 kopij/ml HBV DNA, v primerjavi z zdravljenjem z 10 mg dipivoksiladefovirata. Pri obeh zdravljenjih je bil v 48. tednu histološki odziv podoben (opredeljen kot izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (glejte preglednico 3 spodaj).

V študiji GS-US-174-0103 je imel v 48. tednu pomembno večji delež bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, normalizirane ravni ALT in dosegel izgubo HBsAg, kot v skupini, ki je prejela dipivoksiladefovirat (glejte preglednico 3 spodaj).

Preglednica 3: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg in

pozitivnih na HBeAg, v 48. tednu

	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)		Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)	
Parameter	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 250	10 mg dipivoksiladefovirata n = 125	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 176	10 mg dipivoksil- adefovirata n = 90
Popolni odziv (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histološki odziv (%) ^b	72	69	74	68
	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)		Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)	
Parameter	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 250	10 mg dipivoksiladefovirata n = 125	245 mg dizoproksilteno- fovirata n = 176	10 mg dipivoksil- adefovirata n = 90
Mediana zmanjšanja HBV DNA v primerjavi z izhodiščno točko^c (log ₁₀ kopij/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizirana ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) Izguba/serološka konverzija HBeAg	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	22/21	18/18
Izguba/serološka konverzija HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Vrednost p v primerjavi z dipivoksiladefoviratom < 0,05.

^a Popolni odziv, opredeljen kot ravni HBV DNA < 400 kopij/ml in izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici.

^b Izboljšanje za vsaj 2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici.

^c Mediana sprememba HBV DNA v primerjavi z izhodiščno točko le odraža razliko med izhodiščno točko HBV DNA in mejo zaznavanja pri določanju vsebnosti.

^d V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravno ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

Dizoproksiltenofovirata je bil povezan s pomembno večjim deležem bolnikov z ravnimi HBV DNA, ki jih ni bilo mogoče zaznati (< 169 kopij/ml [< 29 i.e./ml]; meja kvantifikacije pri Roche Cobas Taqmanovem preskusu HBV), v primerjavi z dipivoksiladefoviratom (študija GS-US-174-0102 91% v primerjavi s 56% in študija GS-US-174-0103 69% v primerjavi z 9%).

Pri kombinaciji študij GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 je bil odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z nukleozidi (n = 51), in bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi (n = 375), ter pri bolnikih z normalno ravni ALT (n = 21) in nenormalno ravni ALT (n = 405), ob izhodiščni točki, primerljiv. 49 od 51 bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, je predhodno prejelo lamivudin. 73% bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, in 69% bolnikov, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi, je doseglo popoln odziv na zdravljenje; 90% bolnikov, zdravljenih z nukleozidi, in 88% bolnikov, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi, je doseglo supresijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Supresijo HBV DNA < 400 kopij/ml so dosegli vsi bolniki z normalno ravni ALT ob izhodiščni točki in 88% bolnikov z nenormalno ravni ALT ob izhodiščni točki.

Izkušnje po 48. tednu v študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103

V študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103, po 48-tedenskem dvojno slepem zdravljenju (bodisi z dizoproksiltenofoviratom 245 mg ali z dipivoksiladefoviratom 10 mg) so bolniki brez prekinitve

prešli na odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom. V študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 je do 384. tedna sodelovanje v študiji nadaljevalo 77% oziroma 61% bolnikov. V 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu so bili virusna supresija ter biokemični in serološki odzivi ohranjeni pri neprekinjenem zdravljenju z dizoprosiltenofoviratom (glejte preglednici 4 in 5 spodaj).

Preglednica 4: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg, v 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu odprtega zdravljenja

Parameter ^a	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)											
	245 mg dizoprosiltenofovirata n = 250						10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoprosiltenofovirata n = 125					
Teden	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopij/ ml (< 69 i.e./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normaliziran a ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) Izguba/sero- loška konverzija HBeAg	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise lno ni potre bna	nave- dba smise -lno ni potre -bna
Izguba/sero- loška konverzija HBsAg	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 podlagi algoritma dolgoročne ocenitve (*Long Term Evaluation* algorithm - LTE) - Bolniki, ki prenehajo sodelovati v študiji kadar koli pred 384. tednom zaradi cilja, opredeljenega v protokolu, kot tudi tisti, ki dopolnijo 384 tednov, so vključeni v denominator.

^b 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

^d V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravnjo ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

^e 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje.

^f 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

^g 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje.

^h 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

ⁱ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje.

^j 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

^k En bolnik v tej skupini je postal prvič negativen na HBsAg ob obisku v 240. tednu, kar je ostalo ves čas študije do trenutka prvega zbiranja podatkov. Izguba HBsAg je bila dokončno potrjena ob naslednjem obisku.

^l 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje. ^m

48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

ⁿ Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoprosiltenofoviratom (KM-dizoprosiltenofovirat).

^o 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje.

^p 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

Preglednica 5: Parametri učinkovitosti pri kompenziranih bolnikih, pozitivnih na HBeAg, v 96., 144., 192., 240., 288. in 384. tednu odprtega zdravljenja

Parameter ^a	Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)											
	245 mg dizoproksiltenofovirata n = 176						10 mg dipivoksiladefovirata prehod na 245 mg dizoproksiltenofovirata n = 90					
Teden	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizirana ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%) Izguba/serološka konverzija HBeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Izguba/serološka konverzija HBsAg	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Na podlagi algoritma dolgoročne ocenitve (*Long Term Evaluation algorithm - LTE*) - Bolniki, ki prenehajo sodelovati v študiji kadar koli pred 384. tednom zaradi cilja, opredeljenega v protokolu, kot tudi tisti, ki dopolnijo 384 tednov, so vključeni v denominator.

^b 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 48-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^d V populaciji, ki so jo uporabili za analizo normalizacije ALT, so bili samo bolniki z ravno ALT nad ZMN v izhodiščni točki.

^e 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje.

^f 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 96-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^g Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, vključno s podatki, zbranimi po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (KM-ITT).

^h 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje.

ⁱ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 144-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^j 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje. ^k 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 192-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^l Prikazane številke so kumulativni odstotki na podlagi Kaplan-Meierjeve analize, brez podatkov zbranih po dodajanju emtricitabina k odprtemu zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom (KM-dizoproksiltenofovirat).

^m 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje.

ⁿ 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 240-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

^o 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje.

^p 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi 336-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

Podatki o biopsiji jeter ob uparjenih izhodiščnih vrednostih in v 240. tednu so na voljo za 331/489 bolnikov, ki so ostali v študijah GS-US-174-0102 in GS-US-174-0103 v 240. tednu (glejte preglednico 6 spodaj). 95% (225/237) bolnikov brez ciroze ob izhodiščni točki in 99% (93/94) bolnikov s cirozo ob izhodiščni točki ni kazalo spremembe ali pa kazalo izboljšanje fibroze (stopnja fibroze po Ishak-u). Od 94 bolnikov s cirozo ob izhodiščni točki (stopnja fibroze po Ishak-u: 5 – 6) jih 26% (24) ni doživelo spremembe v stopnji fibroze po Ishak-u in 72% (68) je doživelo nazadovanje ciroze do 240. tedna z zmanjšanjem stopnje fibroze po Ishak-u za vsaj 2 točki.

Preglednica 6: Histološki odziv (%) pri kompenziranih bolnikih, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg v 240. tednu v primerjavi z izhodiščno točko

	Študija 174-0102 (negativni na HBeAg)		Študija 174-0103 (pozitivni na HBeAg)	
	245 mg dizoproksil-tenofovirata n = 250 ^c	10 mg dipivoksiladefovirata a prehod na 245 mg dizoproksil-tenofovirata n = 125 ^d	245 mg dizoproksil-tenofovirata n = 176 ^c	10 mg dipivoksiladefovirata a prehod na 245 mg dizoproksil-tenofovirata n = 90 ^d
Histološki odziv ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a V populaciji, ki so jo uporabili za histološko analizo, so bili samo bolniki, za katere so bili na voljo podatki o biopsiji jeter (manjkajoči = izključeni) do 240. tedna. Odziv po dodajanju emtricitabina je izključen (skupaj 17 oseb v obeh študijah).

^b izboljšanje za vsaj 2 točki v stopnji vnetja in nekroze po Knodell-u brez poslabšanja v stopnji fibroze po Knodell-u.

^c 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko odprto zdravljenje.

^d 48-tedensko dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, ki mu sledi do 192-tedensko odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

Izkušnje pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV, ki so že jemali lamivudin

V randomizirani, 48-tedenski dvojno slepi kontrolirani študiji z 245 mg dizoproksiltenofovirata pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV-1 in kroničnim hepatitisom B, ki so predhodno prejeli lamivudin (študija ACTG 5127), je bila pri bolnikih, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela tenofovir, povprečna serumska koncentracija HBV DNA ob izhodiščni točki 9,45 log₁₀ kopij/ml (n = 27). Pri bolnikih, za katere obstajajo podatki za 48 tednov, je bilo zdravljenje z 245 mg dizoproksiltenofovirata povezano s povprečno spremembo koncentracije HBV DNA v serumu od izhodiščne točke -5,74 log₁₀ kopij/ml (n = 18). Poleg tega je 61% bolnikov imelo normalne koncentracije ALT v 48. tednu.

Izkušnje pri bolnikih s persistirajočo replikacijo virusa (študija GS-US-174-0106)

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoproksiltenofovirata ali 245 mg dizoproksiltenofovirata in 200 mg emtricitabina sta bili vrednoteni v randomizirani, dvojno slepi študiji (študija GS-US-174-0106), pri odraslih bolnikih, pozitivnih na HBeAg in negativnih na HBeAg, s persistirajočo viremijo (HBV DNA ≥ 1.000 kopij/ml), med prejetjem 10 mg dipivoksiladefovirata več kot 24 tednov. V izhodiščni točki je bilo 57% bolnikov, naključno razporejenih v skupino z dizoproksiltenofoviratom, v primerjavi s 60% bolnikov, naključno razporejenih v skupino z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, predhodno zdravljenih z lamivudinom. Skupno je bil v 24. tednu zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom rezultat pri 66% (35/53) bolnikov s HBV DNA < 400 kopij/ml (< 69 i.e./ml) v primerjavi z 69% (36/52) bolnikov, zdravljenih z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom (p = 0,672). Poleg tega je imelo 55% (29/53) bolnikov, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom HBV DNA, ki ga ni bilo mogoče zaznati (< 169 kopij/ml [< 29 i.e./ml]); meja kvantifikacije pri Roche Cobas TaqManovem preskusu HBV v primerjavi s 60% (31/52) bolnikov, zdravljenih z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom (p = 0,504). Primerjave med skupinami zdravljenja po 24. tednu je bilo težko razlagati, ker so imeli raziskovalci na voljo možnost stopnjevat zdravljenje v odprto zdravljenje z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. Dolgoročne študije za ocenitev koristi in tveganj dvojnega zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, okuženih samo s HBV, potekajo.

Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo po 48 tednih (študija GS-US-174-0108) Študija GS-US-174-0108 je randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija za ovrednotenje varnosti in učinkovitosti dizoproksiltenofovirata (n = 45), emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (n = 45) in entekavirja (n = 22) pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo. V skupini, ki je bila zdravljena z dizoproksiltenofoviratom, so imeli bolniki ob izhodiščni točki povprečno število točk po CPT lestvici 7,2, povprečno koncentracijo HBV DNA 5,8 log₁₀ kopij/ml in povprečno serumsko koncentracijo ALT 61 e./l. 42% (19/45) bolnikov je bilo predhodno najmanj 6 mesecev zdravljenih z lamivudinom, 20% (9/45) bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z dipivoksiladefoviratom in 9 izmed 45 bolnikov (20%) je imelo ob izhodiščni točki mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na lamivudin in/ali dipivoksiladefovirata. Koprimaryna varnostna cilja sta bila prekinitev zdravljenja zaradi

neželenega učinka in potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl ali potrjena serumska koncentracija fosfata za < 2 mg/dl.

Pri bolnikih, ki so po CPT lestvici dosegli ≤ 9 točk, je 74% (29/39) bolnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in 94% (33/35) bolnikov v skupini z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, po 48 tednih zdravljenja doseglo serumsko koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml.

V splošnem so podatki, izpeljani iz te študije, preveč omejeni, da bi iz njih lahko potegnili dokončne zaključke o primerjavi emtricitabina in dizoproksiltenofovira z dizoproksiltenofoviratom (glejte spodnjo preglednico 7).

Preglednica 7: Parametri varnosti in učinkovitosti pri dekompenziranih bolnikih v 48. tednu zdravljenja

Parameter	Študija 174-0108		
	dizoproksiltenofovir at 245 mg (n = 45)	emtricitabin 200 mg/dizoproksil tenofovirat 245 mg (n = 45)	entekavir (0,5 mg ali 1 mg) n = 22
trajna prekinitvev zdravljenja s študijskim zdravilom zaradi neželenega učinka, povezanega z zdravljenjem n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
potrjeno zvišanje serumske koncentracije kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl od izhodiščne vrednosti ali potrjena serumska koncentracija fosfata za < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopij/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) normalne koncentracije ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 točki nižje število točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Povprečna sprememba števila točk po CPT lestvici v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	-0,8	-0,9	-1,3
Povprečna sprememba števila točk po modelu MELD (Model for End- Stage Liver Disease, Model za ledvično obolenje v končni fazi) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	-1,8	-2,3	-2,6

^a Vrednost p za kombinirani skupini, ki sta vsebovali tenofovir, v primerjavi s skupino z entekavirjem = 0,622,

^b Vrednost p za kombinirani skupini, ki sta vsebovali tenofovir, v primerjavi s skupino z entekavirjem = 1,000.

Izkušnje po 48. tednu v študiji GS-US-174-0108

Z uporabo nekončanega zdravljenja/zamenjave zdravljenja = analize neuspeha je 50% (21/42) bolnikov, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, 76% (28/37) bolnikov, ki so prejeli emtricitabin in dizoproksiltenofovirat in 52% (11/21) bolnikov, ki so prejeli entekavir, doseglo HBV DNA < 400 kopij/ml v 168. tednu.

Izkušnje pri bolnikih s HBV, rezistentnimi na lamivudin, v 240. tednu (študija GS-US-174-0121)

Učinkovitost in varnost 245 mg dizoprosiltenofovirata so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji (GS-US-174-0121) pri bolnikih, pozitivnih na HBeAg in negativnih na HBeAg (n = 280), s kompenzirano jetrno boleznijo, z viremijo (HBV DNA \geq 1.000 i.e./ml), in genotipsko dokazano rezistenco na lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M). Le pet bolnikov je imelo ob izhodišču mutacije, povezane z rezistenco na adefovir. 141 odraslih bolnikov je bilo randomiziranih v skupino z dizoprosiltenofoviratom in 139 odraslih bolnikov v skupino z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom. Demografske značilnosti ob izhodišču so bile med obema skupinama zdravljenja podobne: ob izhodišču je bilo 52,5% bolnikov negativnih na HBeAg, 47,5% jih je bilo pozitivnih na HBeAg, povprečna raven HBV DNA je bila 6,5 log₁₀ kopij/ml in povprečna vrednost ALT je bila 79 e./l.

Po 240. tednih zdravljenja je imelo 117 od 141 bolnikov (83%), randomiziranih na dizoprosiltenofovirat, HBV DNA < 400 kopij/ml in 51 od 79 bolnikov (65%) je imelo normalizacijo ALT. Po 240. tednih zdravljenja z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom je imelo 115 od 139 bolnikov (83%) HBV DNA < 400 kopij/ml in 59 od 83 bolnikov (71%) je imelo normalizacijo ALT. Med bolniki, pozitivnimi na HBeAg, randomiziranimi za dizoprosiltenofovirat, je imelo 16 od 65 bolnikov (25%) izgubo HBeAg in 8 od 65 bolnikov (12%) je imelo serološko konverzijo anti-HBe do konca 240. tedna. Pri bolnikih, pozitivnih na HBeAg, randomiziranih za emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, je imelo 13 od 68 bolnikov (19%) izgubo HBeAg in 7 od 68 bolnikov (10%) je imelo serološko konverzijo anti-HBe do konca 240. tedna. Dva bolnika, randomizirana za dizoprosiltenofovirat, sta imela izgubo HBsAg do 240. tedna in noben ni imel serološke konverzije anti-HBs. Pet bolnikov, randomiziranih za emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, je imelo izgubo HBsAg, 2 od teh 5 bolnikov pa sta imela serološko konverzijo anti-HBs.

Klinična rezistenca

Pri 426 bolnikih, negativnih na HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) in pozitivnih na HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), ki so jih na začetku naključno razporedili v skupino, ki je prejela dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, nato pa so nadaljevali z odprtim zdravljenjem z dizoprosiltenofoviratom so ocenili genotipske spremembe HBV-polimeraze od izhodiščne točke. Genotipska ocena, ki so jo opravili pri vseh bolnikih s HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) in 384. (n = 2) tednu, ko so prejeli monoterapijo z dizoprosiltenofoviratom, je pokazala, da se niso razvile nobene mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoprosiltenofovirat.

Pri 215 bolnikih, negativnih na HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) in pozitivnih na HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90), ki so jih na začetku naključno razporedili v skupino, ki je prejela dvojno slepo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom, nato pa so nadaljevali z odprtim zdravljenjem z dizoprosiltenofoviratom, so ocenili genotipske spremembe HBV-polimeraze od izhodiščne točke. Genotipska ocena, ki so jo opravili pri vseh bolnikih s HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) in 384. (n = 2) tednu, ko so prejeli monoterapijo z dizoprosiltenofoviratom, je pokazala, da se niso razvile nobene mutacije, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoprosiltenofovirat.

V študiji GS-US-174-0108, je 45 bolnikov (vključno z 9 bolniki z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin in/ali dipivoksiladefovirat ob izhodiščni točki) do 168 tednov prejelo dizoprosiltenofovirat. Genotipski podatki izolatov uparjenih izhodiščnih vrednosti in HBV zdravljenih bolnikov so bili na voljo za 6/8 bolnikov s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. tednu. V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoprosiltenofovirat. Genotipsko analizo so opravili za 5 bolnikov v skupini z dizoprosiltenofoviratom po 48. tednu. Pri nobenem bolniku niso ugotovili nobenih substitucij aminokislin, povezanih z rezistenco na dizoprosiltenofovirat.

V študiji GS-US-174-0121 je 141 bolnikov s substitucijami ob izhodiščni točki, povezanimi z rezistenco na lamivudin, do 240 tednov prejelo dizoprosiltenofovirat. Kumulativno so bili 4 bolniki, ki so imeli viremično epizodo (HBV DNA > 400 kopij/ml) ob zadnji časovni točki zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom. Med njimi so podatki o zaporedju izolatov uparjenih

izhodiščnih vrednosti in HBV zdravljenih bolnikov na voljo za 2 od 4 bolnikov. V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V pediatrični študiji (GS-US-174-0115) je 52 bolnikov (vključno s 6 bolniki z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin ob izhodiščni točki) do 72 tednov najprej prejelo slepo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, nato pa je 51/52 bolnikov prešlo na odprto zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (skupina dizoproksiltenofovirat–dizoproksiltenofovirat). Genotipsko ocenitev so opravili pri vseh bolnikih v tej skupini s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 48. tednu (n = 6), 72. tednu (n = 5), 96. tednu (n = 4), 144. tednu (n = 2) in 192. tednu (n = 3). 54 bolnikov (vključno z 2 bolnikoma z mutacijami, povezanimi z rezistenco na lamivudin ob izhodiščni točki) je 72 tednov prejelo slepo zdravljenje s placebom, 52/54 bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (skupina PLB-dizoproksiltenofovirat). Genotipsko ocenitev so opravili pri vseh bolnikih v tej skupini s koncentracijo HBV DNA > 400 kopij/ml v 96. tednu (n = 17), 144. tednu (n = 7) in 192. tednu (n = 8). V teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

V pediatrični študiji (GS-US-174-0144) so bili genotipski podatki izolatov ob izhodišču in HBV zdravljenih bolnikov, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, na voljo za 9 od 10 bolnikov s koncentracijo HBV DNA v plazmi > 400 kopij/ml. V teh izolatih do 48. tedna niso identificirali nobenih substitucij aminokislin, ki bi bile povezane z rezistenco na dizoproksiltenofovirat.

Pediatrična populacija

HIV-1: V študiji GS-US-104-0321 so 87 predhodno že zdravljenih mladostnikov, okuženih z virusom HIV-1, starih 12 do < 18 let, 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom (OBR – *optimised background regimen*). Zaradi omejitev študije koristi dizoproksiltenofovira v primerjavi s placebom v 24. tednu na podlagi ravni plazemski HIV-1 RNA niso dokazali. Vendar se koristi pričakujejo za populacijo mladostnikov na podlagi ekstrapolacije podatkov pri odraslih in primerljivih podatkov o farmakokinetiki (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom ali placebom, je bil ob izhodišču povprečni Z-indeks MGK ledvene hrbtenice -1,004 oziroma -0,809, in povprečni Z-indeks MGK za celo telo -0,866 oziroma -0,584. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili -0,215 oziroma -0,165 za Z-indeks MGK ledvene hrbtenice ter -0,254 oziroma -0,179 za Z-indeks MGK za celo telo za skupino, ki je prejela dizoproksiltenofovirat oziroma za skupino, ki je prejela placebo. Povprečno povečanje stopnje MGK je bilo v skupini z dizoproksiltenofoviratom manjše v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu je šest mladostnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom doživelo znatno izgubo MGK ledvene hrbtenice (opredeljeno kot izguba > 4%). Med 28 bolniki, ki so se 96 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom, so se Z-indeksi MGK zmanjšali za -0,341 za ledveno hrbtenico in -0,458 za celo telo.

V študiji GS-US-104-0352 so 97 predhodno že zdravljenih bolnikov, starih 2 do < 12 let, s stabilno virološko supresijo z režimom, ki je vseboval stavudin ali zidovudin, randomizirali v skupino, v kateri so stavudin ali zidovudin nadomestili z dizoproksiltenofoviratom (n = 48), ali skupino, v kateri so nadaljevali s prvotnim režimom (n = 49), za 48 tednov. V 48. tednu je 83% bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 92% bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, imelo koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml. Na razliko v deležu bolnikov, ki so ohranili < 400 kopij/ml v 48. tednu, je v glavnem vplivalo večje število prekinitev v skupini zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91% bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 94% bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml.

Poročali so o zmanjšanju MGK pri pediatričnih bolnikih. Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom ali stavudinom ali zidovudinom, je bil ob izhodišču povprečni Z-indeks MGK ledvene hrbtenice -1,034 oziroma -0,498, in povprečni Z-indeks MGK za celo telo -0,471 oziroma -0,386. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec randomizirane faze) sta bili 0,032 oziroma 0,087 za Z-indeks MGK ledvene hrbtenice in -0,184 oziroma -0,027 za Z-indeks MGK za celo telo za skupino, ki je

prejemala dizoprosiltenofovirat oziroma za skupino, ki je prejela stavudin ali zidovudin. Povprečno povečanje kostne gostote ledvene hrbtenice v 48. tednu je bila podobna v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom.

Povečanje kostne gostote za celo telo je bilo v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri 1 osebi, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in pri nobeni osebi, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, se ni v 48. tednu pojavila pomembna izguba (> 4%) MGK ledvene hrbtenice. Z-indeksi MGK so se pri 64 osebah, ki so se 96 tednov zdravile z dizoprosiltenofoviratom, zmanjšali za -0,012 za ledveno hrbtenico in za -0,338 za celo telo. Z-indeksi MGK niso bili prilagojeni telesni višini in masi.

V študiji GS-US-104-0352 je 84 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu, zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu 331 tednov).

Kronični hepatitis B: V študiji GS-US-174-0115 so 106 bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg, starih 12 do < 18 let s kronično okužbo z virusom HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ kopij/ml, zvišano vrednostjo ALT v serumu ($\geq 2 \times$ ZMN) ali zvišano vrednostjo ALT v serumu v anamnezi v zadnjih 24 mesecih] 72 tednov zdravili s 245 mg dizoprosiltenofoviratom (n = 52) ali placebom (n = 54). Bolniki so morali biti predhodno še nezdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, lahko pa so prejeli režime na osnovi interferona (> 6 mesecev pred presejanjem) ali katero koli drugo peroralno nukleozidno/nukleotidno zdravilo proti virusu HBV, ki ni vsebovalo dizoprosiltenofovirata (> 16 tednov pred presejanjem).

V 72. tednu je imelo skupaj 88% (46/52) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom in 0% (0/54) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Štiriinsedemdeset odstotkov (26/35) bolnikov v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat, je imelo v 72. tednu normalizirani ALT v primerjavi z 31% (13/42) v skupini, ki je prejela placebo. Odziv na zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom je bil primerljiv v skupini bolnikov, ki se še niso zdravili z nukleoz(t)idi (n = 20) in v skupini bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi (n = 32), vključno z bolniki, rezistentnimi na lamivudine (n = 6). Petindevetdeset odstotkov bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z nukleoz(t)idi, 84% bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi in 83% bolnikov, rezistentnih na lamivudin, je doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml v 72. tednu.

Enaintrideset od 32 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z nukleoz(t)idi, je imelo predhodne izkušnje z lamivudinom. V 72. tednu je 96% (27/28) imunsko aktivnih bolnikov (HBV DNA $\geq 10^5$ kopij/ml, ALT v serumu > 1,5 x ZMN) v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom in 0% (0/32) bolnikov v skupini s placebom, imelo HBV DNA < 400 kopij/ml. Petinsedemdeset odstotkov (21/28) imunsko aktivnih bolnikov v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat, je imelo v 72. tednu normalne koncentracije ALT v primerjavi s 34% (11/32) v skupini, ki je prejela placebo.

Po 72 tednih slepega randomiziranega zdravljenja so lahko bolniki prešli na odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom do 192. tedna. Po 72. tednu se je virološka supresija pri bolnikih, ki so prejeli dvojno slepo zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, kateremu je sledilo odprto zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom (skupina dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat), ohranila: v 192. tednu je 86,5% (45/52) bolnikov v skupini dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat imelo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Med bolniki, ki so v dvojno slepem obdobju prejeli placebo, je delež bolnikov s koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml po začetku odprtega zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom (skupina PLB–dizoprosiltenofovirat) strmo narasel: v 192. tednu je 74,1% (40/54) bolnikov v skupini PLB–dizoprosiltenofovirat imelo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml. Izmed bolnikov, ki so bili ob izhodišni točki HBeAg pozitivni, je bil v 192. tednu delež bolnikov z normalizirano ALT v skupini dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat 75,8% (25/33), izmed tistih, ki so bili ob izhodišni točki HBeAg negativni, pa 100,0% (2 od 2 bolnikov). Pri podobnem odstotku bolnikov v skupinah dizoprosiltenofovirat–dizoprosiltenofovirat in PLB–dizoprosiltenofovirat (37,5% oziroma 41,7%) se je v 192. tednu pojavila serološka konverzija v anti-HBe.

Podatki o mineralni gostoti kosti (MGK) iz študije GS-US-174-0115 so povzeti v preglednici 8:

Preglednica 8: Ocenjevanje mineralne gostote kosti ob izhodišču, 72. in 192. teden

	Izhodišče		72. teden		192. teden	
	Dizoproksilte nofovirat– dizoproksilte nofovirat	PLB– dizoproksil tenofovirat	Dizoproksilte nofovirat– dizoproksilten ofovirat	PLB– dizoproksilt enofovirat	Dizoproksilten ofovirat– dizoproksilten ofovirat	PLB– dizoproksilt enofovirat
Povprečni (SD) Z-indeks MGK ledvene hrbtenice ^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)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK ledvene hrbtenice od izhodišča ^a	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Povprečni (SD) Z-indeks MGK za celo telo ^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)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK za celo telo od izhodišča ^a	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Najmanj 6% zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice ^b	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	1,9% (1 bolnik)	0%	3,8% (2 bolnika)	3,7% (2 bolnika)
Najmanj 6% zmanjšanje MGK za celo telo ^b	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	0%	0%	0%	1,9% (1 bolnik)
Povprečno zvišanje MGK ledvene hrbtenice v %	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Povprečno zvišanje MGK za celo telo v %	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

^a Z-indeks MGK ni prilagojen za telesno višino in maso

^b Primarni varnostni izid v 72. tednu

V študiji GS-US-174-0144 so 89 bolnikov, negativnih na HBeAg in pozitivnih na HBeAg, starih 2 do < 12 let, s kroničnim hepatitisom B, 48 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom 6,5 mg/kg do največjega odmerka 245 mg (n = 60) ali s placebom (n = 29) enkrat na dan. Bolniki so morali biti predhodno še nezdravljeni z dizoproksiltenofoviratom in so morali imeti ob presejanju koncentracijo HBV DNA > 10⁵ kopij/ml (~ 4,2 log₁₀ i.e./ml) in ALT > 1,5 × zgornja meja normalne vrednosti (ZMN). V 48. tednu je imelo 77 % (46 od 60) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 7 % (2 od 29) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). 66 % (38 od 58) bolnikov v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, je imelo v 48. tednu normalizirani ALT, v primerjavi s 15 % (4 od 27) v skupini, ki je prejela placebo. V 48. tednu je 25 % (14 od 56) bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 24 % (7 od 29) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, doseglo serološko konverzijo HBeAg.

Odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bil primerljiv pri bolnikih, ki se še niso zdravili, in pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili, pri čemer je v 48. tednu 76 % (38/50) bolnikov, ki se še niso zdravili, in 80 % (8/10) bolnikov, ki so se predhodno že zdravili, doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). Odziv na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bil pri bolnikih, ki so bili negativni na HBeAg, podoben kot pri tistih, ki so bili ob izhodiščni točki pozitivni na HBeAg, pri čemer je v 48. tednu 77 % (43/56) HBeAg-pozitivnih in 75,0 % (3/4) HBeAg-negativnih bolnikov doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml). Porazdelitev genotipov virusa HBV ob izhodišču v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, je bila podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. Večina bolnikov je bila okužena bodisi z genotipom C (43,8 %) ali D (41,6 %), z manjšo in podobno pogostnostjo genotipov A in B (po 6,7 %). Samo 1 bolnik, ki je bil randomiziran v skupino, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, je bil ob izhodišču okužen z genotipom E. Na splošno so bili odzivi na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom pri genotipih A, B, C in E podobni [75–100 % bolnikov je v 48. tednu doseglo koncentracijo HBV DNA < 400 kopij/ml (69 i.e./ml)], medtem ko je bila pri bolnikih z okužbo z genotipom D stopnja odziva nižja (55 %).

Podatki o mineralni gostoti kosti (MGK) iz študije GS-US-174-0144 so povzeti v preglednici 9:

Preglednica 9: Ocenjevanje mineralne gostote kosti ob izhodišču in v 48. tednu

	Izhodišče		48. teden	
	Dizoproksiltenofovirat	PLB	Dizoproksiltenofovirat	PLB
Povprečni (SD) Z-indeks MGK ledvene hrbtenice ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK ledvene hrbtenice od izhodišča ^a	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Povprečni (SD) Z-indeks MGK za celo telo ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Povprečna (SD) sprememba Z-indeksa MGK za celo telo od izhodišča ^a	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Najmanj 4-% zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice ^b	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	18,3 % (11 bolnikov)	6,9 % (2 bolnika)
Najmanj 4-% zmanjšanje MGK za celo telo	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	6,7 % (4 bolniki)	0 %
Povprečno zvišanje MGK ledvene hrbtenice v % ^b	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	3,8 %	7,6 %

Povprečno zvišanje MGK za celo telo v %	navedba smiselno ni potrebna	navedba smiselno ni potrebna	4,5 %	8,9 %
-----------------------------------------	------------------------------	------------------------------	-------	-------

^a Z-indeks MGK je na voljo samo za omejeno število bolnikov z ustreznimi referenčnimi podatki

^b Sekundarni izid v 48. tednu

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z dizoproksiltenofoviratom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za virus HIV in kronični hepatitis B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dizoproksiltenofovirat je vodotopen ester, predzdravilo, ki se *in vivo* hitro pretvori v tenofovir in formaldehid.

Znotraj celice se tenofovir pretvori v tenofovir monofosfat in v aktivno učinkovino tenofovir difosfat.

Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih s HIV, se po peroralnem vnosu dizoproksiltenofovirat hitro absorbira in pretvori v tenofovir. Po jemanju večkratnih odmerkov dizoproksiltenofovirata s hrano pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile srednje (% koeficienta variacije) vrednosti C_{max} 326 (36,6%) ng/ml, AUC 3.324 (41,2%) ng·h/ml in C_{min} 64,4 (39,4%) ng/ml tenofovirja. Najvišje koncentracije tenofovirja so opazne v serumu znotraj ene ure po zaužitju na tešče in znotraj dveh ur po zaužitju s hrano. Peroralna biološka razpoložljivost tenofovirja iz dizoproksiltenofovirata je bila približno 25% pri teščih bolnikih. Jemanje dizoproksiltenofovirata z maščobami bogatim obrokom je povečalo peroralno biološko razpoložljivost s povečanjem AUC tenofovirja za približno 40% in C_{max} za približno 14%. Po vnosu prvega odmerka dizoproksiltenofovirata je vrednost mediane C_{max} v serumu pri sitih bolnikih znašala od 213 do 375 ng/ml. Vendar pa jemanje dizoproksiltenofovirata z lažjim obrokom ni imelo bistvenega vpliva na farmakokinetiko tenofovirja.

Porazdelitev

Po intravenoznem odmerku je volumen porazdelitve tenofovirja v stanju dinamičnega ravnotežja znašal po ocenah približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu dizoproksiltenofovirata se tenofovir porazdeli po večini tkiv z najvišjo koncentracijo v ledvicah, jetrih in v vsebini črevesja (predklinične študije). *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od 0,7% oziroma na serumske proteine manjša od 7,2% v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Poleg tega tenofovir *in vitro* pri koncentracijah, ki so bistveno višje (približno 300 krat) od koncentracij opaženih *in vivo*, ni zaviral presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših izoform glavnega humanega CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ali CYP1A1/2). Dizoproksiltenofovirat ni imel pri koncentraciji 100 µmol/l nobenega vpliva na katero koli obliko CYP450 izoformov, izjema je CYP1A1/2, kjer so opazili majhno (6%) toda statistično pomembno zmanjšanje presnove substrata za CYP1A1/2. Na podlagi teh podatkov ni verjetno, da bi prišlo do klinično pomembnih interakcij med dizoproksiltenofoviratom in zdravili, ki jih presnavlja CYP450.

Izločanje

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenoznem vnosu približno 70-80% odmerka izloči nespremenjenega s sečem. Ocenjeno je, da znaša skupni očistek približno 230 ml/h/kg (približno 300 ml/min), ledvični očistek je približno 160 ml/h/kg (približno 210 ml/min) kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralnem vnosu je končni razpolovni čas tenofovirja približno 12 do 18 ur.

V študijah so ugotovili, da pri aktivni tubularni sekreciji tenofovir vstopa v celice proksimalnih tubulov preko prenašalcev hOAT (*human organic anion transporter*) 1 in 3, v urin pa izstopa preko beljakovine

MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti tenofovirja so bile neodvisne od odmerka dizoproksiltenofovirata v območju odmerkov od 75 do 600 mg. Tudi ponavljajoče jemanje tenofovirja, neodvisno od jakosti odmerka, ne vpliva na farmakokinetiko.

Starost

Farmakokinetične študije niso bile izvedene pri starejših (nad 65 let).

Spol

Manjše število podatkov o farmakokinetiki tenofovirja pri ženskah ne nakazuje na pomembnejše razlike med spoloma.

Etnična pripadnost

Farmakokinetike niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

Pediatrična populacija

HIV-1: Farmakokinetiko tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so ovrednotili pri 8 mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1 (starih 12 do < 18 let) s telesno maso ≥ 35 kg. Srednji (\pm SD) C_{max} je bil $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ in srednji AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Izpostavljenost tenofovirju, dosežena pri mladostnikih, ki so peroralno prejeli dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri odraslih, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata.

Kronični hepatitis B: Izpostavljenost tenofovirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih (starih 12 do < 18 let), okuženih z virusom HBV, ki so peroralno prejeli dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri odraslih, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata.

Izpostavljenost tenofovirju pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HBV, starih 2 do < 12 let, ki so prejeli peroralni dnevni odmerek dizoproksiltenofovirata 6,5 mg/kg telesne mase (tableta ali zrnca) do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna kot izpostavljenost, dosežena pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, starih 2 do < 12 let, ki so prejeli enkratni dnevni odmerek dizoproksiltenofovirata 6,5 mg/kg do največjega odmerka dizoproksiltenofovirata 245 mg.

Farmakokinetične študije s 245 mg tabletami dizoproksiltenofovirata niso bile izvedene pri otrocih, mlajših kot 12 let, ali tistih z ledvično okvaro.

Ledvična okvara

Farmakokinetične parametre za tenofovir so določili po vzetju enkratnega odmerka 245 mg dizoproksiltenofovirata pri 40 odraslih bolnikih, ki niso bili okuženi s HIV ali z virusom HBV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na začetno vrednost očistka kreatinina (CLCR) (normalna ledvična funkcija je pri CLCR > 80 ml/min; blaga ledvična okvara pri CLCR = 50-79 ml/min, zmerna pri CLCR = 30-49 ml/min in resna pri CLCR = 10-29 ml/min). V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo (CLCR > 80 ml/min) s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12%) ng·h/ml se je t_{le} pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvečala na 3.064 (30%) ng·h/ml, pri bolnikih z zmernimi motnjami na 6.009 (42%) ng·h/ml in na 15.985 (45%) ng·h/ml pri bolnikih z resnimi motnjami v delovanju ledvic. Pričakuje se, da se bo priporočeno odmerjanje v daljših časovnih intervalih za bolnike z motnjami v delovanju ledvic odražalo v višjih najvišjih plazemskih koncentracijah in nižjem nivoju C_{min} v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Klinične posledice tega niso znane.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v končni fazi (*ESRD, end stage renal disease*)

(CLCR < 10 ml/min), ki so potrebovali hemodializo, se je koncentracija tenofovirja med dializo znatno povišala v obdobju 48 ur in dosegla srednjo vrednost C_{max} 1.032 ng/ml in srednjo vrednost za AUC_{0-48h} 42.857 ng·h/ml.

Priporočljivo je prilagoditi interval med odmerki za 245 mg dizoproksiltenofovirata pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min in pri bolnikih z ESRD, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika tenofovirja ni raziskana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min, ki niso na hemodializi in pri bolnikih z ESRD, ki uporabljajo peritonealno ali kakšno drugo obliko dialize.

Farmakokinetike tenofovira pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro niso preučili. Ni podatkov, ki bi omogočili priporočila glede odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Motnje v delovanju jeter

Odrasli bolniki brez okužbe s HIV ali HBV, ki so imeli različne stopnje motenj v delovanju jeter po klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT), so vzeli enkratni 245 mg odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z motnjami v delovanju jeter ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni potrebno prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez motenj v delovanju jeter je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost C_{max} 223 (34,8%) ng/ml in $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8%) ng·h/ml tenofovirja, v primerjavi s 289 (46,0%) ng/ml in 2.310 (43,5%) ng·h/ml tenofovirja pri osebah z zmernimi motnjami ter 305 (24,8%) ng/ml in 2.740 (44,0%) ng·h/ml pri osebah z resnimi motnjami v delovanju jeter.

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti

Razpolovni čas $T_{1/2}$ za tenofovir difosfat je v ne-proliferajočih humanih mononuklearnih celicah periferne krvi (PBMC) približno 50 ur, $T_{1/2}$ v fitohemaglutinin-stimuliranih PBMC pa približno 10 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovitve iz študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo toksičen vpliv na ledvice in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna gostota kosti (MGK) (podgane in psi). Toksičen vpliv na kosti pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavil pri $\geq 0,5$ -kratni izpostavljenosti za pediatrične ali odrasle bolnike; toksičen vpliv na kosti se je pojavil pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanemu dajanju (≥ 40 -kratna izpostavljenost pri bolnikih). Rezultati študij izvedenih na podganah in opicah so pokazala z učinkovino povezano zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesju s potencialno sekundarnim zmanjšanjem MGK.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Ames testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane sinteze DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnih podganjih hepatocitih pa so bili šibko pozitivni. Vendar pa je bil rezultat negativen pri *in vivo* testu na mikronukleusu mišjega kostnega mozga.

Študije peroralne kancerogenosti na podganah in miših so pokazale le nizko incidenco tumorjev na dvanajstniku pri izjemno visokem odmerku pri miših. Ti tumorji za ljudi verjetno niso relevantni.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in zajcih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks življenjskih funkcij in težo mladičkov v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

Ocena tveganja za okolje (ERA- Environmental Risk Assessment)

Učinkovina dizoproksiltenofovirat in njeni glavni presnovki so v okolju obstojni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
predgelirani škrob (koruzni)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat
(E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Deljiv pretisni omot iz aluminija/PVC/aluminija/OPA s posameznimi odmerki vsebuje 30 x 1 filmsko obloženo tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, Warszawa, Mazowieckie, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02664/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7.11.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.08.2021