**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (ως ηλεκτρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 105 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ανοικτού γαλάζιου χρώματος και σχήματος αμυγδάλου, διαστάσεων περίπου 17 mm x 10,5 mm.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

*Λοίμωξη από τον ιό HIV-1*

Τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1.

Στους ενήλικες, η απόδειξη των θετικών επιδράσεων της τενοφοβίρης στη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 βασίζεται στα αποτελέσματα μίας μελέτης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υψηλό ιϊκό φορτίο (>100.000 αντίγραφα/ml) και μελέτες στις οποίες η τενοφοβίρη προστέθηκε στη σταθερή βασική θεραπεία (κυρίως τριπλό θεραπευτικό σχήμα) σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αντιρετροϊκή αγωγή και παρουσίαζαν πρώιμη ιολογική αποτυχία (<10.000 αντίγραφα/ml, με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν <5.000 αντίγραφα/ml).

Τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται επίσης για τη θεραπεία των εφήβων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 12 έως <18 ετών, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του AGARDON για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής και/ή το ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

*Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B*

Τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε ενήλικες με:

* αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, με ένδειξη ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής και/ή ίνωσης (βλ. παράγραφο 5.1).
* ένδειξη ιού της ηπατίτιδας B με αντοχή στη λαμιβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).
* μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών με:

* αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ανοσολογικής ενεργού νόσου δηλ. ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα ALT στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής και/ή ίνωσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).
	1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων και/ή τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση του AGARDON για τη θεραπεία HIV ή τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

*Χρόνια ηπατίτιδα B*

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί ως εξής:

* Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
* Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

HIV-1:Σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών και βάρους ≥35 kg, η συνιστώμενη δόση του AGARDON είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μειωμένες περιεκτικότητες τενοφοβίρης δισοπρόξιλης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως <12 ετών. Επειδή το AGARDON είναι διαθέσιμο μόνο ως 245 mg επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο, δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών. Πρέπει να γίνεται έλεγχος για τη διαθεσιμότητα άλλων κατάλληλων μορφών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

*Χρόνια ηπατίτιδα B:* Σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών και βάρους ≥35 kg, η συνιστώμενη δόση του AGARDON είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β ηλικίας 2 έως <12 ετών ή που ζυγίζουν <35 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

*Δόση που παραλείφθηκε*

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του AGARDON εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το AGARDON μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του AGARDON για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του AGARDON, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του AGARDON, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

 *Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η τενοφοβίρη απομακρύνεται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στην τενοφοβίρη αυξάνει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ενήλικες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Προσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων συνιστάται για ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min.

*Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min)*

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ δόση 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ημερησίως σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

*Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min)*

Αν η χορήγηση μικρότερης δόσης δεν είναι εφικτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα HIV αρνητικά και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου η οποία χρειάζεται αιμοκάθαρση, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση*

Αν η χορήγηση μικρότερης δόσης δεν είναι εφικτή και χωρίς διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, ως εξής:

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μπορούν να χορηγούνται κάθε 72-96 ώρες (δοσολογία δύο φορές την εβδομάδα).

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μπορούν να χορηγούνται κάθε 7 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης\*.

Αυτές οι αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Οι προσομοιώσεις καταδεικνύουν ότι το παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα με χρήση τενοφοβίρης 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δεν είναι ιδανικό και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα και ενδεχομένως ανεπαρκή ανταπόκριση. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην θεραπεία και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

\* Γενικά, μία φορά εβδομαδιαίως, υπολογίζοντας τρεις συνεδρίες αιμοκάθαρσης την εβδομάδα, διάρκειας περίπου 4 ωρών η καθεμία ή μετά από 12 ώρες συνολικής αιμοκάθαρσης.

Δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν η τενοφοβίρη διακοπεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία του AGARDON πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

Για ασθενείς με δυσκολία κατάποσης των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να χορηγηθούν μετά από διάλυση του δισκίου σε τουλάχιστον 100 ml ύδατος, χυμoύ πορτοκαλιού ή χυμoύ σταφυλιού.

* 1. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλέπε παρακάτω «*Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα B»*).

*HIV-1*

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

*Χρόνια ηπατίτιδα B*

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

* Το AGARDON δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.
* Το AGARDON δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη.
* Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία τενοφοβίρης δισοπρόξιλης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συνδυάστηκε με λαμιβουδίνη και αβακαβίρη, όπως επίσης και με λαμιβουδίνη και διδανοσίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφάπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και τα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

*Επιδράσεις στους νεφρούς*

Η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 4.8).

*Νεφρική παρακολούθηση*

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

*Νεφρική διαχείριση*

Αν ο φώσφορος ορού είναι <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή αν η κάθαρση κρεατινίνης έχει ελαττωθεί σε <50 ml/min σε κάθε ενήλικα ασθενή που λαμβάνει τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

*Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας*

Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ριτοναβίρη ή κοβισιστάτη. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφερουσών πρωτεϊνών ανθρώπινοι μεταφορείς οργανικών ανιόντων (*human organic anion transporter -* hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. σιδοφοβίρη, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφέρουσες πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση της τενοφοβίρης και της σιδοφοβίρης. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφερουσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η νεφρική ασφάλεια για την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

*Ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση, η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, το δοσολογικό μεσοδιάστημα πρέπει να αναπροσαρμοστεί και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Επιδράσεις στα οστά*

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη και εφαβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη την 144η εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96η εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ’ όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

*Επιδράσεις στους νεφρούς*

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως <12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

*Νεφρική παρακολούθηση*

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρος ορού) πρέπει να αξιολογείται πριν από τη θεραπεία και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

*Νεφρική διαχείριση*

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Η διακοπή της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

*Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας*

Εφαρμόζονται οι ίδιες συστάσεις όπως και στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

*Επιδράσεις στα οστά*

Η τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Οι επιδράσεις των σχετιζόμενων με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και ο κίνδυνος μελλοντικών καταγμάτων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου και/ή νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα είναι πολύ περιορισμένα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος.

Υπάρχουν περιορισμένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και σε όσους έχουν βαθμό >9 στη κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ηπατικών ή νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντούτοις, οι ηπατοχολικές και νεφρικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτό των πληθυσμό ασθενών.

*Εξάρσεις ηπατίτιδας*

*Εξάρσεις κατά τη θεραπεία:* Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα B είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

*Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας:* Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα B. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα B. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα B. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαιτέρως σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

*Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D:* Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

*Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα B:* Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής του HIV, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενοφοβίρη, βλέπε παραπάνω *«Εξάρσεις ηπατίτιδας»*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ριτοναβίρη ή κοβισιστάτη). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στο πλαίσιο της παρουσίας λεδιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται από τη συγχορήγηση λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. αταζαναβίρη ή δαρουναβίρη), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη ταυτόχρονα με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊικής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τις σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως στη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Aυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART, αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ηλικιωμένοι

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου πρέπει να επιδειχθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Τα AGARDON 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Επομένως, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

* 1. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτέλεσμα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης της τενοφοβίρης, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της τενοφοβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το AGARDON δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Το AGARDON δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

*Διδανοσίνη*

Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό*

Εφόσον η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφερουσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. σιδοφοβίρη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης και/ή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το τακρόλιμους μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)** | **Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου** **Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, Cmax, Cmin** | **Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης** |
| ***ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ*** |
| **Αντιρετροϊκά** |
| **Αναστολείς πρωτεασών** |
| Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη(300 q.d./100 q.d./300 q.d.) | Αταζαναβίρη: AUC: ↓ 25%Cmax: ↓ 28%Cmin: ↓ 26% Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 37%Cmax: ↑ 34%Cmin: ↑ 29% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη(400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.) | Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη:Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 32%Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη (300/100 b.i.d./300 q.d.) | Δαρουναβίρη:Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 22%Cmin: ↑ 37% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| **NRTIs** |
| Διδανοσίνη | Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε το φωσφορυλιωμένο (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία τενοφοβίρης δισοπρόξιλης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1. | Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Αδεφοβίρη διπιβοξίλη | AUC: ↔Cmax: ↔ | Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική) δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη (βλ. παράγραφο 4.4). |
| **Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C** |
| Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) +Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική)(200 mg/300 mg q.d.)1 | Λεδιπασβίρη: AUC: ↑ 96%Cmax: ↑ 68%Cmin: ↑ 118%Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔GS-331007**2**: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%Αταζαναβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63%Ριτοναβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45%Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↔Cmax: ↑ 47%Cmin: ↑ 47% | Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, λεδιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κοβισιστάτη).Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) +Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη(800 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική)(200 mg/300 mg q.d.)**1** | Λεδιπασβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↓ 27%Cmax: ↓ 37%GS-331007**2**: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Δαρουναβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Ριτοναβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48%Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 50%Cmax: ↑ 64%Cmin: ↑ 59% | Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, λεδιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξολης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κοβισιστάτη).Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4). |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη(90 mg/400 mg q.d.) +Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική)(600 mg/200 mg/300 mg q.d.) | Λεδιπασβίρη: AUC: ↓ 34%Cmax: ↓ 34%Cmin: ↓ 34%Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔GS-331007**2**: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Εφαβιρένζη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 98%Cmax: ↑ 79%Cmin: ↑ 163% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική) ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) +Εμτρισιταβίνη/Ριλπιβιρίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική)(200 mg/25 mg/300 mg q.d.) | Λεδιπασβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔Cmax: ↔GS-331007**2**: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 40%Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική) ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών.Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Σοφοσμπουβίρη (400 mg q.d.) +Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική)(600 mg/200 mg/300 mg q.d.) | Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔Cmax: ↓ 19%GS-331007**2**: AUC: ↔Cmax: ↓ 23%Εφαβιρένζη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔Cmax: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↔Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔ | Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. |

1 Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

2 Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του σοφοσμπουβίρη.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συγχορηγήθηκε με εμτρισιταβίνη, λαμιβουδίνη, ινδιναβίρη, εφαβιρένζη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη (ενισχυμένου με ριτοναβίρη), μεθαδόνη, ριμπαβίρίνη, ριφαμπικίνη, τακρόλιμους ή το ορμονικό αντισυλληπτικό νοργεστιμάτη/αιθυνυλοιστραδιόλη.

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 5.2).

* 1. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Θηλασμός

Η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της τενοφοβίρης στα νεογέννητα/βρέφη. Συνεπώς το AGARDON δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Ως γενικός κανόνας, δεν συνιστάται σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV και τον ιό HBV να θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί μετάδοση του HIV και του HBV στο βρέφος.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη γονιμότητα.

* 1. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

*HIV-1 και ηπατίτιδα B:* Σε ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

*HIV-1:* Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Η συγχορήγηση τενοφοβίρης με διδανοσίνη δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηπατίτιδα B:* Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα B (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

*Κλινικές μελέτες HIV-1:* Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκα φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς έλαβαν αγωγή με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (v = 301) σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη ή εφαβιρένζη για 144 εβδομάδες.

*Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας B:* Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλές τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg καθημερινά (n = 426) ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (ως ηλεκτρική). Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m2 [με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της δίαιτας στη νεφρική νόσο (MDRD)] μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m2 ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

*Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο:* Το προφίλ ασφαλείας της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στην οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 45) ή εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 45) ή εντεκαβίρη (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού ≥0,5 mg/dl ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού <2 mg/dl μέχρι την 48η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε τενοφοβίρη και του σκέλους που περιείχε εντεκαβίρη. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, 4% (2/45) της ομάδας της εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και 14% (3/22) της ομάδας της εντεκαβίρης παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. 13% (6/45) της ομάδας της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, 13% (6/45) της ομάδας της εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και 9% (2/22) της ομάδας της εντεκαβίρης είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού **≥**0,5 mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού <2 mg/dl.

Κατά την 168η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, 11% (5/45) στην ομάδα της εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και 14% (3/22) στην ομάδα της εντεκαβίρη. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, 7% (3/45) στην ομάδα της εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και 9% (2/22) στην ομάδα της εντεκαβίρης.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμιβουδίνη:* Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη από μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμιβουδίνη έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 141) ή εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) ή σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000).

# Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

|  |  |
| --- | --- |
| **Συχνότητα** | **Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη** |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:* |
| Πολύ συχνές: | υποφωσφαταιμία1 |
| Όχι συχνές: | υποκαλιαιμία1 |
| Σπάνιες: | γαλακτική οξέωση |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος:* |
| Πολύ συχνές: | ζάλη |
| Συχνές: | κεφαλαλγία |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού:* |
| Πολύ συχνές: | διάρροια, έμετος, ναυτία |
| Συχνές: | κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός |
| Όχι συχνές: | παγκρεατίτιδα |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:* |
| Συχνές: | αυξημένες αμινοτρανφεράσες |
| Σπάνιες: | ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* |
| Πολύ συχνές: | εξάνθημα |
| Σπάνιες: | αγγειοίδημα |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* |
| Όχι συχνές: | ραβδομυόλυση1, μυϊκή αδυναμία1 |
| Σπάνιες: | οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα)1, 2, μυοπάθεια1 |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:* |
| Όχι συχνές: | αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) |
| Σπάνιες: | οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας)2, νεφρογενής άποιος διαβήτης |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* |
| Πολύ συχνές: | καταβολή |
| Συχνές: | κόπωση |

1 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

2 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης. (n=7.319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*HIV-1 και ηπατίτιδα Β:*

*Nεφρική δυσλειτουργία*

Καθώς η τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 4.4).

*HIV-1:*

*Αλληλεπίδραση με διδανοσίνη*

Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται καθώς οδηγεί σε 40-60% αύξηση στη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία.

*Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

*Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος*

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Aυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηπατίτιδα B:*

*Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας >10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και >2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έναντι του 1,9% των ασθενών που ελάμβαναν αδεφοβίρη διπιβοξίλη. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οι αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη τις 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με ≥2 log10 αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

*Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας*

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη των εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

*HIV-1*

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως <18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της τενοφοβίρη δισοπρόξιλη στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 4 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς που εκτέθηκαν στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (διάμεση έκθεση στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 312 εβδομάδες) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συμβατών με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m2. Μεταξύ αυτών, δύο ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή της τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

*Χρόνια ηπατίτιδα B*

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα B οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *«Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών»* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ((βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Εφόσον η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με τενοφοβίρη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

* 1. **Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Η τενοφοβίρη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση της τενοφοβίρης με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν η τενοφοβίρη μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05ΑF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική) είναι το άλας του προφαρμάκου τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία τενοφοβίρη, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, η τενοφοβίρη μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Η τενοφοβίρη διφωσφορική εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρηνα κύτταρα. Η τενοφοβίρη διφωσφορική αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμευσης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Η τενοφοβίρη διφωσφορική είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α, β και γ. Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 μmol/l, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση της τενοφοβίρης στη σύνθεση του μιτοχονδριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

*Δεδομένα σχετικά με τον HIV*

*HIV αντι-ιική δράση in vitro:* Η συγκέντρωση της τενοφοβίρης που απαιτείται για 50% αναστολή (EC50) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1IIIB είναι 1-6 μmol/l σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 μmol/l ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου Β σε PBMCs. Επίσης, η τενοφοβίρη είναι ενεργή ενάντια στους υποτύπους Α, C, D, E, F, G και Ο και ενάντια στον HIVBaL σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Η τενοφοβίρη εμφανίζεται δραστική *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC50 ίση με 4,9 μmol/l σε κύτταρα ΜΤ-4.

*Αντοχή:* Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην τενοφοβίρη και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από την τενοφοβίρη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στην τενοφοβίρη.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/mm3, η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 log10 αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ιικό φορτίο <5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά στα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG24) ήταν -0,03 log10 αντίγραφα/ml και -0,61 log10 αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg (p <0,0001). Κατά την 24η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG24) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη (+13 κύτταρα/mm3 για την ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg έναντι -11 κυττάρων/mm3 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή p = 0,0008). Η αντι-ιϊκή ανταπόκριση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG48 = -0,57 log10 αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα). Οκτώ (2%) ασθενείς υπό τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144-εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη και εφαβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/mm3, το μέσο ιϊκό φορτίο ήταν 4,91 log10 αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχε συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχε AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχε ιϊκό φορτίο >100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία (-3,09 και -3,09 log10 αντίγραφα/ml, +169 και 167 κύτταρα/mm3 στις ομάδες της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας (-3,07 και -3,03 log10 αντίγραφα/ml +263 και +283 κύτταρα/mm3 στις ομάδες της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίσθηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,7% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφαβιρένζη ή τη λαμιβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στην τενοφοβίρη.

*Δεδομένα σχετικά με τον HBV*

*HBV αντι-ιική δράση in vitro:* Η αντι-ιική δράση *in vitro* της τενοφοβίρης κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC50 για την τενοφοβίρη ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 μmol/l, με τιμές CC50 (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) >100 μmol/l.

*Αντοχή:* Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλέπε παρακάτω *«Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»*). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμιβουδίνη και στην τελβιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στην τενοφοβίρη στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στην εντεκαβίρη έδειξαν ευαισθησία στην τενοφοβίρη στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στην αδεφοβίρη έδειξαν ευαισθησία στην τενοφοβίρη στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στην τενοφοβίρη με τιμές EC50 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η απόδειξη των θετικών επιδράσεων της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμιβουδίνη, αγωγή με αδεφοβίρη διπιβοξίλη και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμιβουδίνη και/ή αντοχή στην αδεφοβίρη διπιβοξίλη κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει αποδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

*Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103)*

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με την αδεφοβίρη διπιβοξίλη σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174-0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν σημαντικά ανώτερη σε σχέση με την αδεφοβίρη διπιβοξίλη για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (καθοριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA <400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48η εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174-0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη από εκείνη στην ομάδα αδεφοβίρης διπιβοξίλης εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48η εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 3 παρακάτω).

# Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48η εβδομάδα

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)** | **Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)** |
| Παράμετρος | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 250 | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mgn = 125 | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 176 | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mgn = 90 |
| **Πλήρης ανταπόκριση** (%)a | 71\* | 49 | 67\* | 12 |
| **Ιστολογία** | 72 | 69 | 74 | 68 |
| Ιστολογική ανταπόκριση (%)b |
| **Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη**c(log10 αντίγραφα/ml) | -4,7\* | -4,0 | -6,4\* | -3,7 |
| **HBV DNA** (%)< 400 αντίγραφα/ml(< 69 IU/ml) | 93\* | 63 | 76\* | 13 |
| **ALT** (%)Ομαλοποιημένη ALTd | 76 | 77 | 68\* | 54 |
| **Ορολογία** (%)HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή | δεν εφαρμόζεται | δεν εφαρμόζεται | 22/21 | 18/18 |
| HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή | 0/0 | 0/0 | 3\*/1 | 0/0 |

\* Τιμή p έναντι αδεφοβίρης διπιβοξίλης < 0,05.

a Πλήρης ανταπόκριση καθοριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με την αδεφοβίρη διπιβοξίλη (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και τους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103. 49 από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμιβουδίνη. Στο 73% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και το 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και το 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml.

*Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103*

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλής τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg είτε αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, το 77% και το 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλέπε Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

# Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)** |
| Παράμετροςa | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 250 | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg αλλαγή σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 125 |
| **Εβδομάδα** | 96b | 144e | 192g | 240i | 288l | 384o | 96c | 144f | 192h | 240j | 288m | 384p |
| **HBV DNA** (%)< 400 αντίγραφα/ml(< 69 IU/ml) | 90 | 87 | 84 | 83 | 80 | 74 | 89 | 88 | 87 | 84 | 84 | 76 |
| **ALT** (%)Ομαλοποιημένη ALTd | 72 | 73 | 67 | 70 | 68 | 64 | 68 | 70 | 77 | 76 | 74 | 69 |
| **Ορολογία** (%) HBeAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται | δεν εφαρ- μόζε- ται |
| HBsAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1n | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0k | 1/1n | 1/1n |

a Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης *(Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis)* – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

g 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

i 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240η εβδομάδα και συνέχιζε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η απώλεια HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

l 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

n Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της εμτρισιταβίνη στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (KM-TDF).

o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

# Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)** |
| Παράμετροςa | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 176 | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg αλλαγή σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg n = 90 |
| **Εβδομάδα** | 96b | 144e | 192h | 240j | 288m | 384o | 96c | 144f | 192i | 240k | 288n | 384p |
| **HBV DNA** (%)< 400 αντίγραφα/ml(< 69 IU/ml) | 76 | 72 | 68 | 64 | 61 | 56 | 74 | 71 | 72 | 66 | 65 | 61 |
| **ALT** (%)Ομαλοποιημένη ALTd | 60 | 55 | 56 | 46 | 47 | 47 | 65 | 61 | 59 | 56 | 57 | 56 |
| **Ορολογία** (%) HBeAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή | 26/23 | 29/23 | 34/25 | 38/30 | 37/25 | 30/20 | 24/20 | 33/26 | 36/30 | 38/31 | 40/31 | 35/24 |
| HBsAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή | 5/4 | 8/6g | 11/8g | 11/8l | 12/8l | 15/ 12l | 6/5 | 8/7g | 8/7g | 10/10l | 11/10l | 13/11l |

a Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης *(Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis)* – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της εμτρισιταβίνης στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (KM-ITT).

h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

i 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

k 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της εμτρισιταβίνης στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (KM-TDF).

m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

n 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103 κατά την 240η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Το 95% (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και το 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5 - 6), το 26% (24) δεν παρουσίασε καμία μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και το 72% (68) παρουσίασε υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

**Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)** | **Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)** |
| Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική) n = 250c | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg αλλαγή σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική)n = 125d | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική) n = 176c | Αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg αλλαγή σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική)n = 90d |
| Ιστολογική ανταπόκρισηa,b (%) | 88 [130/148] | 85 [63/74] | 90 [63/70] | 92 [36/39] |

a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της εμτρισιταβίνη αποκλείσθηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

d 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

*Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμιβουδίνη*

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα B σε προηγούμενη θεραπεία με λαμιβουδίνη (μελέτη ACTG 5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος τενοφοβίρης ήταν 9,45 log10 αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log10 αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, το 61% των ασθενών είχε φυσιολογική ALT κατά την 48η εβδομάδα.

*Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg ή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg συν 200 mg εμτρισιταβίνης αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαιμία (HBV DNA ≥1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος τενοφοβίρης δισοπρόξιλης έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμιβουδίνη. Συνολικά κατά την 24η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA(< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (p = 0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24ης εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνο της διπλής θεραπείας με εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

*Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)* Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (n = 45), της εμτρισιταβίνης συν την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 45), και της εντεκαβίρης (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log10 αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Το 42% (19/45) των ασθενών είχε τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμιβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στην αδεφοβίρη διπιβοξίλη και 9 στους 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμιβουδίνη και/ή στην αδεφοβίρη διπιβοξίλη κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού **≥** 0,5 mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού <2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9, στο 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA <400 αντίγραφα /ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης έναντι της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (Βλέπε Πίνακα 7 παρακάτω).

# Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Μελέτη 174-0108** |
| Παράμετρος | Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική) (n = 45) | Εμτρισιταβίνη 200 mg/ τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (n = 45) | Εντεκαβίρη (0,5 mg ή 1 mg)n = 22 |
| **Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας)**n (%)a | 3 (7%) | 2 (4%) | 2 (9%) |
| **Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού >0,5 mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού <2 mg/dl**n (%)b | 4 (9%) | 3 (7%) | 1 (5%) |
| **HBV DNA n (%)**< 400 αντίγραφα/ml n (%) | 31/44 (70%) | 36/41 (88%) | 16/22 (73%) |
| **ALT n (%)**Ομαλοποιημένη ALT | 25/44 (57%) | 31/41 (76%) | 12/22 (55%) |
| **Μείωση ≥2 βαθμών στη CPT από την έναρξη**n (%) | 7/27 (26%) | 12/25 (48%) | 5/12 (42%) |
| **Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη** | -0,8 | -0,9 | -1,3 |
| **Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη** | -1,8 | -2,3 | -2,6 |

a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με τενοφοβίρη έναντι του σκέλους με εντεκαβίρη = 0,622,

b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με τενοφοβίρη έναντι του σκέλους με εντεκαβίρη = 1,000.

*Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108*

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, το 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, το 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν εντεκαβίρη πέτυχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml την 168η εβδομάδα.

*Εμπειρία σε ασθενείς με HVB με αντοχή στη λαμιβουδίνη την 240η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ιαιμία (HBV DNA ≥1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στο λαμιβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στην αδεφοβίρη κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εμτρισιταβίνης συν τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, το 52,5% των ατόμων ήταν HBeAg αρνητικά, το 47,5% ήταν HBeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log10 αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των HBeAg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Στα HBeAg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση μέχρι την 240η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-HBs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εμτρισιταβίνη συν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-HBs.

*Κλινική αντοχή*

406 HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 39), την 96η (n = 24), την 144η (n = 6), την 192η (n = 5), την 240η (n = 4), την 288η (n = 6) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

205 HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με αδεφοβίρη διπιβοξίλη και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 16), την 96η (n = 5), την 144η (n = 1), την 192η (n = 2), την 240η (n = 1), την 288η (n = 1) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμιβουδίνη και/ή στην αδεφοβίρη διπιβοξίλη κατά την έναρξη) έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μετά την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμιβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ιαιμικό επεισόδιο (HBV DNA >400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμιβουδίνη κατά την έναρξη) έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για έως 72 εβδομάδες. Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα (n = 6) και κατά την 72η εβδομάδα (n = 5). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*HIV-1:* Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z για τις ομάδες τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια >4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οι βαθμολογίες ΟΠ Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως <12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνης με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48η εβδομάδα, το 83% των ασθενών στην θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA <400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν <400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Όταν αποκλείσθηκαν τα ελλιπή δεδομένα, το 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z για τις ομάδες τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη παρουσίασε σημαντική (>4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες ΟΠ Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες ΟΠ Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 4 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς που εκτέθηκαν στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συμβατών με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (διάμεση έκθεση στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 104 εβδομάδες).

*Χρόνια ηπατίτιδα B:* Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA ≥105 αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό (≥2 x ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (ως ηλεκτρική) (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (>6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (>16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Το 74% (26/35) των ασθενών στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης είχε ομαλοποιημένη ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στο λαμιβουδίνη (n = 6). Το 95% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, το 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και το 83% των ασθενών με αντοχή στο λαμιβουδίνη πέτυχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 72η εβδομάδα. 31 από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λαμιβουδίνη. Κατά την 72η εβδομάδα, το 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA ≥105 αντίγραφα/ml, ALT στον ορό >1,5 x ΑΦΟ) στην ομάδα θεραπείας με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Το 75% (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης είχε φυσιολογική ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με το 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Κανείς ασθενής δεν ικανοποίησε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας μιας μείωσης κατά 6% στην ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Στους ασθενείς που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ή εικονικό φάρμακο, η μέση (SD) βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -0,43 (0,764) και -0,28 (0,813) και η μέση ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z ήταν -0,20 (1,126) και -0,26 (0,878), αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση (SD) μεταβολή στη βαθμολογία ΟΠ Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την τιμή κατά την έναρξη έως την 72η εβδομάδα στους ασθενείς που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν -0,05 (0,310) και 0,07 (0,377) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέση μεταβολή στην ολοσωματική βαθμολογία ΟΠ Z στους ασθενείς που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν 0,15 (0,379) και 0,06 (0,361) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι βαθμολογίες ΟΠ Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος. Η μέση εκατοστιαία αύξηση στην ολοσωματική ΟΠ και εκείνη της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την τιμή κατά την έναρξη έως την 72η εβδομάδα ήταν 2,84% και 4,95%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Αυτές οι μέσες εκατοστιαίες αυξήσεις στην ολοσωματική ΟΠ και εκείνη της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν κατά 2,53% και 3,19% μικρότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τρεις ασθενείς στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και 2 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν μείωση >4% της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και τη χρόνια ηπατίτιδα B (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε τενοφοβίρη και φορμαλδεΰδη.

Η τενοφοβίρη μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε τενοφοβίρη μονοφωσφορική και τη δραστική ουσία η τενοφοβίρη διφωσφορική.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης από του στόματος σε ασθενείς με HIV, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε τενοφοβίρη. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) τενοφοβίρης Cmax, AUC και Cmin 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng∙h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της τενοφοβίρης από την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC της τενοφοβίρης κατά 40% περίπου και τη Cmax κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση Cmax στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής της τενοφοβίρης σε σταθερή κατάσταση υπολογίσθηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης από του στόματος η τενοφοβίρη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση της τενοφοβίρης σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων της τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 μg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, η τενοφοβίρη δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, σε συγκέντρωση 100 μmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (ως ηλεκτρική) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης της τενοφοβίρης. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή της τενοφοβίρης είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης της τενοφοβίρης εισρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων ανθρώπινοι μεταφορείς οργανικών ανιόντων (*human organic anion transporters -hOAT*) 1 και 3 και εκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης ήταν ανεξάρτητη της δόσης της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τενοφοβίρης στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*HIV-1:* Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης της τενοφοβίρης αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥35 kg. Η μέση (± SD) Cmax και AUCtau είναι 0,38 ± 0,13 μg/ml και 3,39 ± 1,22 μg·h/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στην τενοφοβίρη που επετεύχθη στους εφήβους ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg.

*Χρόνια ηπατίτιδα B:* Η σταθερής κατάστασης έκθεση στην τενοφοβίρη στους εφήβους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με HBV (ηλικίας 12 έως <18 ετών) που ελάμβαναν από του στόματος μια ημερήσια δόση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που ελάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg δισκία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με νεφρική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τενοφοβίρης καθορίσθηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV ή HBV και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίσθηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl >80 ml/min, ήπια με CrCl=50-79 ml/min, μέτρια με CrCl=30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl=10-29 ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε τενοφοβίρη ± σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng∙h/ml σε άτομα με CrCl >80 ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng∙h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng∙h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι δοσολογικές οδηγίες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος, αναμένεται να έχουν αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και χαμηλότερα Cmin επίπεδα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η κλινική σημασία των ανωτέρω είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΝΝΤΣ) (CrCl <10 ml/min) που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης, μεταξύ των συνεδριών οι συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αυξήθηκαν σημαντικά εντός 48 ωρών, επιτυγχάνοντας μία μέση Cmax της τάξης του 1.032 ng∙h/ml και μέση AUC0-48h της τάξης του 42.857 ng∙h/ml.

Συνιστάται το δοσολογικό μεσοδιάστημα για την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg να διαφοροποιείται σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή σε ασθενείς που ήδη έχουν ΝΝΤΣ και έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min και σε ασθενείς με ΝΝΤΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV ή HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) Cmax και AUC0-∞ της τενοφοβίρης ήταν 223 (34,8%) ng∙h/ml και 2.050 (50,8%) ng∙h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng∙h/ml και 2.310 (43,5%) ng∙h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng∙h/ml και 2.740 (44,0%) ng∙h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή της τενοφοβίρης διφωσφορικής ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

# 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώσθηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Η δραστική ουσία τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου*

Άνυδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 112 (E460)

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη με υμένιο*

Λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμίνιου (E132)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυβινυλαλκοόλη E1203)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

Τάλκης

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

* 1. **Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

*Μετά το 1ο άνοιγμα:* 30 ημέρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 οC.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέoς.

Συσκευασίες:

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Οι πολυσυσκευασίες περιέχουν: 90 (3 φιάλες των 30)επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

# ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Ελλάδα

# ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο