

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (съответстващо на 300 mg тенофовир дизопроксил малеат) (tenofovir disoproxil maleate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 155 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светло сини, кръгли, двоиноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър $12,20 \pm 0,20$ mm с вдлъбнато релефно означение "TN245" от едната страна и "M" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1

Тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1.

При възрастни демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при инфекция с HIV-1 се базира на резултатите от проучване при пациенти без предварително лечение, включително пациенти с високо вирусно натоварване ($> 100\,000$ копия/ml) и проучвания, при които тенофовир дизопроксил е бил добавен към постоянна основна терапия (главно тройна терапия) при пациенти с предварителна антиретровирусна терапия, при които се проявява ранен вирусологичен неуспех ($< 10\,000$ копия/ml, като повечето пациенти са имали $< 5\,000$ копия/ml).

Тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки са показани и за лечение на инфектирани с HIV-1 юноши на възраст от 12 до < 18 години, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност.

Изборът на тенофовир дизопроксил за лечение на пациенти с инфекция с HIV-1 и с предварителна антиретровирусна терапия трябва да се базира на индивидуалните резултати от тестовете за вирусна резистентност и/или на предишните прилагани лечения.

Инфекция с хепатит В

Тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки са показани за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:

- компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, постоянно повишени стойности на аланин-аминотрансферазата (ALT) в серума и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).
- доказано резистентен към ламивудин вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).

- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки са показани за лечение на хроничен хепатит В при юноши на възраст от 12 до < 18 години с:

- компенсирано чернодробно заболяване и доказано имунологично активно заболяване, т.е. активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на ALT и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции и/или лечението на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза тенофовир дизопроксил за лечение на HIV или лечение на хроничен хепатит В е 245 mg (една таблетка), приета веднъж дневно, перорално с храна.

Хроничен хепатит В

Не е известно каква е оптималната продължителност на лечението. Прекратяването на лечението може да се обмисли както следва:

- При HBeAg положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 6-12 месеца след като се потвърди HBe сероконверсия (негативиране на HBeAg и на HBV ДНК с установяване на анти-HBe) или до HBs сероконверсия или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението стойностите на ALT и HBV ДНК в серума трябва да се следят редовно, за да се открие късен вирусологичен рецидив.
- При HBeAg негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

За лечение на инфекция с HIV-1 и хроничен хепатит В при възрастни, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща, може да се провери за други подходящи лекарствени форми.

Тенофовир дизопроксил Mylan се предлага само като 245 mg филмирани таблетки. Може да се провери за наличност на други подходящи лекарствени форми.

Педиатрична популация

HIV-1: При юноши на възраст от 12 до < 18 години и с тегло ≥ 35 kg препоръчителната доза тенофовир дизопроксил е 245 mg (една таблетка), приета веднъж дневно, перорално с храна (вж. точки 4.8 и 5.1).

Намалени дози тенофовир дизопроксил се употребяват за лечение на инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години. Тъй като Тенофовир дизопроксил Mylan се предлага само като 245 mg филмирани таблетки, той не е подходящ за употреба при педиатрични пациенти на възраст 2 < 12 години. Необходимо е да се провери за наличие на други подходящи лекарствени форми.

Безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV-1 деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Хроничен хепатит В: При юноши на възраст $12 < 18$ години и с тегло ≥ 35 kg препоръчителната доза тенофовир дизопроксил е 245 mg (една таблетка), приета веднъж дневно, перорално с храна (вж. точки 4.8 и 5.1). Понастоящем не е известно каква е оптималната продължителност на лечението.

Безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при деца с хроничен хепатит В на възраст от 2 до < 12 години или с тегло < 35 kg не са установени. Липсват данни.

За лечение на инфекция с HIV-1 и хроничен хепатит В при юноши възраст от 12 до < 18 години, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща, може да се провери за други подходящи форми.

Пропусната доза

Ако пациент пропусне една доза тенофовир дизопроксил в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането и, той трябва да приеме тенофовир дизопроксил с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза тенофовир дизопроксил с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на тенофовир дизопроксил, трябва да се приеме друга таблетка. Ако пациентът повърне след повече от 1 час след приема на тенофовир дизопроксил, той не трябва да приема още една доза.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Тенофовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и експозицията на тенофовир се повишава при пациенти с бъбречна дисфункция.

Възрастни

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова, при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, тенофовир дизопроксил трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Приложението на тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули за осигуряване на намалена дневна доза тенофовир дизопроксил се препоръчва при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти на хемодиализа.

Леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min)

Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят еднократното дневно приложение на 245 mg тенофовир дизопроксил при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min)

Тъй като приложението на по-ниска доза на 245 mg таблетки не е възможно, може да се прилагат удължени интервали на приложение на 245 mg филмирани таблетки. Приложението на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва въз основа на моделиране на фармакокинетичните данни от единична доза при HIV- отрицателни и неинфектирани с HBV участници с различни степени на бъбречно увреждане, вкл. краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ хемодиализа, но не са потвърдени от клинични проучвания.

Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа
Подходящи корекции на дозата не може да бъдат приложени, поради липса на таблетки с друго количество на активното вещество, затова употребата при тази група пациенти не се препоръчва. Ако няма алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали на приложение, както следва:

Тежко бъбречно увреждане: 245 mg тенофовир дизопроксил може да се прилага на всеки 72-96 часа (приложение два пъти седмично).

Пациенти на хемодиализа: 245 mg тенофовир дизопроксил може да се прилага на всеки 7 дни след приключване на хемодиализната сесия.*

Тези промени на интервала на приложение не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият интервал на приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

* Общо, приложението веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всеки с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

Не може да се дадат препоръки за приложение при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ако лечението с тенофовир дизопроксил бъде прекратено при пациенти с хроничен хепатит В със или без коинфекция с HIV, тези пациенти трябва да се следят внимателно за доказателства за екзацербация на хепатита (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Тенофовир дизопроксил Mylan таблетки трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

По изключение, обаче, филмираните таблетки Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмирани таблетки може да се приложат след разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

На всички инфектирани с HBV пациенти трябва да се предлага изследване на антитела за HIV преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

HIV-1

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Хроничен хепатит В

Пациентите трябва да бъдат информирани, че няма доказателства тенофовир дизопроксил да предпазва от предаване на HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължат да се вземат подходящи предпазни мерки.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

- Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил.
- Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.
- Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции (вж. точка 4.5). Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекцията с HIV-1.

Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

Има съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий при пациенти с HIV, когато тенофовир дизопроксил е комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, приложени веднъж дневно.

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

Тенофовир се елиминира предимно от бъбреците. Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишени стойности на креатинина, хипофосфатемия и тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi) при приложение на тенофовир дизопроксил в клиничната практика (вж. точка 4.8).

Проследяване на бъбречната функция

Препоръчва се изчисляване на креатининовия клирънс при всички пациенти преди започване на терапията с тенофовир дизопроксил и също така следене на бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфат) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с риск от бъбречно увреждане се изисква по-често следене на бъбречната функция.

Поведение в зависимост от бъбречната функция

Ако количеството на фосфати в серума е $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е намален до $< 50 \text{ ml/min}$ при възрастни пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на захар в кръвта, калий в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Също така, при възрастни пациенти с намален креатининов клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ или намалени стойности на фосфати в серума до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

Трябва да се избягва приложението на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт (напр. аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2). Ако едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с нефротоксично средство е неизбежно, бъбречната функция трябва да се проследява ежеседмично.

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВЛ, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

Има съобщения за по-висок риск от бъбречно увреждане при пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в комбинация с протеазен инхибитор, усилен с ритонавир или кобицистат. При тези пациенти се изисква непрекъснато следене на бъбречната функция (вж. точка 4.5). При пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците трябва да се направи внимателна преценка на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с усилен протеазен инхибитор.

Тенофовир дизопроксил не е оценен клинично при пациенти, получаващи лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортните протеини при хора транспортер на органични аниони (hOAT) 1 и 3 или MRP 4 (напр. цидофовир – лекарствен продукт с доказана нефротоксичност). Тези бъбречни транспортни протеини може да са отговорни за тубулната секреция и частично – за бъбречното елиминиране на тенофовир и цидофовир. Следователно, фармакокинетиката на тези лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортните протеини hOAT 1 и 3 или MRP 4, може да бъде променена, ако бъдат прилагани едновременно. Не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, освен ако е категорично необходимо и ако такова приложение е неизбежно, бъбречната функция трябва да се следи седмично (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Безопасността на тенофовир дизопроксил по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$).

Възрастни пациенти с креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$, включително пациенти на хемодиализа

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова тенофовир дизопроксил трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) и при пациенти, при които се налага

хемодиализа. При липса на алтернативно лечение интервалът на приложение трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти върху костите

При 144-седмично контролирано клинично проучване при инфектирани с HIV пациенти, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при възрастни пациенти без предходна антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на костната минерална плътност (КМП) на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи. Понижението на КМП на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери след 144 седмици в сравнение с изходните е било значително по-голямо в групата с тенофовир дизопроксил. В същата група понижението на КМП на бедрената кост е било значително по-голямо до 96 седмици. Въпреки това след 144 седмици не е имало повишен риск за фрактури или доказателства за клинично значими костни аномалии.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените споменавани намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) може да са свързани с тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Ако се подозират или се установят костни аномалии трябва да се предприемат подходящи консултации.

Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

Има неясноти, свързани с дългосрочните ефекти по отношение на токсичността за костите и бъбреците. Освен това, обратимостта на бъбречната токсичност не може да бъде напълно установена. Затова се препоръчва мултидисциплинарен подход, за да се оцени адекватно съотношението полза/риск от лечението във всеки отделен случай, да се вземе решение за подходящо проследяване по време на лечението (включително решение за прекратяване на лечението) и да се разгледа необходимостта от допълване.

Ефекти върху бъбреците

Има съобщения за нежелани реакции, свързани с бъбреците, които съответстват на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години в клиничното проучване GS-US-104-0352 (вж. Точки 4.8 и 5.1).

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция (креатининов клирънс и количеството на фосфати в серума) трябва да се оцени преди лечението и да се проследява по време на лечението както при възрастни (вж. по-горе).

Поведение по отношение на бъбречната функция

Ако при някой педиатричен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил, се потвърди, че фосфатите в серума са < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на захар в кръвта, калий в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или се установят бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

Важат същите препоръки, както при възрастни (вж. по-горе).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Не трябва да се започва лечение с тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане и лечението трябва да се прекрати при педиатрични пациенти, при които се развие бъбречно увреждане по време на терапия с тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

Тенофовир дизопроксил може да причини намаление на КМП. Ефектът на свързаните с тенофовир дизопроксил промени на КМП върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи фрактури понастоящем не са известни (вж. точка 5.1).

Ако се подозират или се установят костни аномалии при педиатрични пациенти, трябва да се проведат консултации с ендокринолог и/или нефролог.

Чернодробно заболяване

Данните относно безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробна трансплантация са много ограничени.

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат стойност по Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. При тези пациенти рискът за сериозни чернодробни или бъбречни нежелани реакции може да е по-голям. Затова при тази популация пациенти хепатобилиарните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно.

Екзацербация на хепатита

Кризи по време на лечението: Спонтанните екзацербации на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на стойностите на ALT в серума. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на стойностите на ALT в серума при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на стойностите на ALT в серума обикновено не се съпровожда с повишаване на концентрации на билирубин в серума или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

Кризи след прекратяване на лечението: Има съобщения и за остри екзацербации на хепатит при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В. Екзацербациите след лечението обикновено са свързани с повишаване на стойностите на HBV ДНК, и изглежда, че в повечето случаи се самоограничават. Има, обаче, съобщения за тежки екзацербации, включително смъртни случаи. Чернодробната функция трябва да се следи през определени интервали от време, както с клинични, така и с лабораторни показатели за поне 6 месеца след прекратяване на терапията на хепатит В. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като екзацербациите на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните екзацербации са особено сериозни и понякога фатални при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Коинфекция с хепатит С или D: Няма данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вирусите на хепатит С или D.

Коинфекция с HIV-1 и хепатит В: Поради риска от развитие на резистентност на HIV тенофовир дизопроксил трябва да се използва само като част от подходяща комбинирана антиретровирусна лечебна схема при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV. Пациенти с

предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на приложение на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението. Трябва, обаче, да се отбележи, че повишаването на стойностите на ALT може да е част от клирънса на HBV по време на терапията с тенофовир, вижте по-горе *Екзацербация на хепатита*.

Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир повишава концентрацията на тенофовир в плазмата, особено когато се използва заедно в схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен усилител (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен усилител не е установена. Потенциалните ползи и рискове, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен HIV протеазен инхибитор (например атазанавир или дарунавир) трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат тенофовир дизопроксил заедно с ледипасвир/софосбувир и усилен HIV протеазен инхибитор трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози може да увредят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални

микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е много променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Старческа възраст

Тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти на възраст над 65 години. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил.

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмирани таблетки съдържат лактоза монохидрат. Следователно, пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

На база резултатите от *in vitro* изследвания и известните пътища на елиминиране на тенофовир, възможността за осъществени чрез CYP450 медирирани взаимодействия на тенофовир с други лекарствени продукти е малка.

Не се препоръчва едновременно приложение

Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил.

Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин

Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти с бъбречно елиминиране

Тъй като тенофовир се елиминира основно от бъбреците, едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция от транспортните протеини hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (напр. цидофовир), може да повишат концентрациите на тенофовир в серума и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва приложението на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокгликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му приложение с тенофовир дизопроксил.

Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и протеазни инхибитори и други антиретровирусни продукти, различни от протеазни инхибитори са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „ДПД“ и веднъж дневно с „ВД“).

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир (300 ВД/100 ВД/300 ВД)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 ДПД/100 ДПД/300 ВД)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Дарунавир/Ритонавир (300/100 ДПД/300 ВД)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
НИОТ		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза на 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV-1.	Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ентекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ентекавир.
Антивирусни средства срещу хепатит С		
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Повишените концентрации на тенофовир в плазмата в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg ВД/100 mg ВД)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Повишените концентрации на тенофовир в плазмата в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен усилител (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Емтрицитабин/Рилпивириин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивириин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир (400 mg ВД)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	Не се налага адаптиране на дозата.

¹ Данни получени от едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир. Разделеното приложение (през 12 часа едно от друго) предоставя сходни резултати.

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с емтрицитабин, ламивудин, индинавир, ефавиренц, нелфинавир, саквинавир (усилен с ритонавир), метадон, рибавирин, рифампицин, такролимус, или хормоналните контрацептивни средства норгестимат/етинил естрадиол.

Тенофовир дизопроксил трябва да се приема с храна, тъй като тя увеличава бионаличността на тенофовир (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (резултати от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на тенофовир дизопроксил може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Установено е, че тенофовир се екскретира в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на тенофовир при новородени/кърмачета. Затова Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се използва в периода на кърмене.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с HIV и HBV жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаването на HIV и HBV на кърмачето.

Фертилитет

Има ограничени клинични данни по отношение на ефекта на тенофовир дизопроксил върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай пациентите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

HIV-1 и хепатит B: При пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, има съобщения за редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi), водещи понякога до костни аномалии (нечесто допринасящи за фрактури). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция при пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

HIV-1: При около една трета от пациентите след лечение с тенофовир дизопроксил в комбинация с други антиретровирусни средства може да се очакват нежелани реакции. Обикновено тези реакции са леки до умерени стомашно-чревни събития. Около 1 % от

възрастните пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, са прекратили лечението поради стомашно-чревни събития.

Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин, тъй като това може да доведе до повишен риск за нежелани реакции (вж. точка 4.5). Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край (вж. точка 4.4).

Хепатит В: При около една четвърт от пациентите след лечение с тенофовир дизопроксил може да се очакват нежелани реакции, повечето от които са леки. В клинични проучвания с инфектирани с HBV пациенти най-често появяващата се нежелана реакция към тенофовир дизопроксил е била гадене (5,4%).

Има съобщения за остри екзацербации на хепатит при пациенти на лечение, както и при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В (вж. точка 4.4).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции за тенофовир дизопроксил е базирана на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Всички нежелани реакции са представени в Таблица 2.

Клинични проучвания при HIV-1: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HIV-1 е базирана на опита от две проучвания при 653 пациенти с предварително лечение, получаващи тенофовир дизопроксил (n=443) или плацебо (n=210) в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в продължение на 24 седмици, както и на двойнослепо контролирано сравнително проучване, при което 600 пациенти без предварително лечение са били лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

Клинични проучвания при хепатит В: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани сравнителни проучвания, в които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215), в продължение на 48 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции при продължаване на лечението за 384 седмици съответстват на профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително -4,9 ml/min (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) или -3,9 ml/min/1,73 m² (като се използва уравнението за модифициране на диетата при бъбречни заболявания [MDRD]) след първите 4 седмици от лечението, степента на годишно намаляване на бъбречната функция след изходна стойност, съобщена при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, е -1,41 ml/min на година (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) и -0,74 ml/min/1,73 m² на година (като се използва уравнението за MDRD).

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: Профилът на безопасност на тенофовир дизопроксил при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е бил оценен при едно двойнослепо проучване, контролирано с активно вещество (GS-US-174-0108), в което възрастни пациенти са получавали лечение с тенофовир дизопроксил (n=45) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n=45) или ентекавир (n=22) в продължение на 48 седмици.

В групата на лечение с тенофовир дизопроксил 7% от пациентите са прекъснали лечението поради нежелано събитие; при 9% от пациентите е потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5$ mg/dl или е потвърдено ниво на серумни фосфати < 2 mg/dl през седмица 48; няма статистически значима разлика между групите с комбинирано лечение, включващо тенофовир, и групата с ентекавир. След 168 седмици, 16% (7/45) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 4% (2/45) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) от групата на лечение с ентекавир са получили непоносимост. Тринадесет процента (6/45) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 13% (6/45) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) от групата на

лечение с ентекавир имат потвърдено повишаване на креатинина в серума $\geq 0,5$ mg/dl или потвърдени стойности на фосфати в серума < 2 mg/dl.

На седмица 168, в тази популация от пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, смъртността е 13% (6/45) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 11% (5/45) в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) в групата на лечение с ентекавир. Честотата на хепатоцелуларен карцином е 18% (8/45) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 7% (3/45) в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) в групата на лечение с ентекавир.

Участниците с висока изходна СРТ-стойност са имали по-висок риск за развитие на сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Пациенти с резистентен на ламивудин хроничен хепатит В: Не са установени нови нежелани реакции към тенофовир дизопроксил от едно рандомизирано, двойносляпо проучване (GS-US-174-0121), при което 280 резистентни на ламивудин пациенти са получили лечение с тенофовир дизопроксил (n=141) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (n=139) в продължение на 240 седмици.

По-долу са представени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия ¹
Нечести:	хипокалиемия ¹
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
Чести:	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени стойности на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Нечести:	рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1, 2} , миопатия ¹
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишени стойности на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ² , нефрогенен безвкусен диабет

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения
Чести:	умора

¹ Тази нежелана реакция може да се прояви като следствие от тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета. Приема се, че не е причинно свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.

² Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания или при програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n=7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

HIV-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

Препоръчва се прпоследяване на бъбречната функция, тъй като тенофовир дизопроксил може да причини бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8 *Резюме на профила на безопасност*). Тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не си възстановява напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

HIV-1:

Взаимодействие с диданозин

Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин, тъй като то води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции (вж. точка 4.5). Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е много променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Хепатит В:

Екзацербации на хепатита по време на лечението

При проучвания с пациенти без предварително лечение с нуклеозиди, повишения стойностите на ALT по време на лечението > 10 пъти над ULN (горната граница на нормата) и > 2 пъти над изходните са наблюдавани при 2,6% от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил. Повишенията на стойностите на ALT са имали средно време до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаващо лечение и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно

натоварване $\geq 2 \log_{10}$ копия/ml, което е предхождало или е било едновременно с повишаването на стойностите на ALT. Препоръчва се периодично проследяване на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

При инфектирани с HBV пациенти има клинични и лабораторни данни за екзацербации на хепатита след прекратяване на терапията на HBV (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

HIV-1

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните от две рандомизирани проучвания (проучвания GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) при 184 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до < 18 години), които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил (n=93) или плацебо/активен сравнителен продукт (n=91) в комбинация с други антиретровирусни средства в продължение на 48 седмици (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил, са били аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Има съобщения за намаляване на КМП при педиатрични пациенти. При инфектирани с HIV-1 юноши КМП Z-стойностите, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо. При инфектирани с HIV-1 деца КМП Z-стойностите, наблюдавани при участници, които са преминали на лечение с тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, които са продължили лечебната схема, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точка 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 4 от 89 педиатрични пациенти с експозиция на тенофовир дизопроксил (средта експозиция на тенофовир дизопроксил 312 седмици) са прекратили участието си в проучването поради нежелани реакции, съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета. Седем пациенти са имали стойности на изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях при двама пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

Хроничен хепатит В

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните от едно рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които са получавали лечение с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в юношеска възраст на лечение с тенофовир дизопроксил са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точки 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Наблюдавано е намаляване на КМП при инфектирани с HBV юноши. КМП Z-стойностите, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо (вж. точка 4.4 и 5.1).

Други специални популации

Старческа възраст

Тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти на възраст над 65 години. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно

увреждане, лекувани с Тенофовир дизопроксил Mylan (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точки 4.8 и 5.3), и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; средният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил малеат представлява малеатна сол на предлекарството тенофовир дизопроксил. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В следствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимерази α , β и γ . При концентрации до 300 $\mu\text{mol/l}$ тенофовир не е показал ефект върху синтеза на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

Данни, отнасящи се до HIV

Антивирусна активност срещу HIV in vitro: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50% инхибиране (EC_{50}) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1_{IIIB} е 1-6 $\mu\text{mol/l}$ в линии на лимфоидни клетки и 1,1 $\mu\text{mol/l}$ срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, Е, F, G и О и срещу HIV_{BaL} в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ в MT-4 клетки.

Резистентност: *In vitro* и при някои пациенти (вж. Клинична ефикасност и безопасност) са селектирани щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на

обратната транскриптаза. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с предварително антиретровирусно лечение с щамове, носещи K65R мутация (вж. точка 4.4). Освен това, заместване K70E в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниска намалена чувствителност към тенофовир.

Клинични проучвания при пациенти с предварително лечение са оценявали анти-HIV активността на тенофовир дизопроксил в доза 245 mg срещу резистентни на нуклеозидни инхибитори щамове на HIV-1. Резултатите са показали, че пациентите с HIV, експресиращ 3 или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (TAMs), включващи или M41L или L210W мутацията на обратната транскриптаза, са показали намален отговор към терапията с тенофовир дизопроксил 245 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV-1 възрастни с предварително лечение и при такива без предварително лечение са демонстрирани в проучвания с продължителност съответно 48 седмици и 144 седмици.

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/mm³, средната изходна концентрация на HIV-1 РНК в плазмата е била 3,4 log₁₀ копия/ml (78% от пациентите имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58% са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори, и 48% са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на стойностите на HIV-1 РНК в плазмата (log₁₀) спрямо изходните (DAVG₂₄), е била -0,03 log₁₀ копия/ml и -0,61 log₁₀ копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (p<0,0001). Статистически значимна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходните стойности при достигане на 24-тата седмица (DAVG₂₄), (+13 клетки/mm³ за тенофовир дизопроксил 245 mg спрямо -11 клетки/mm³ за плацебо, p=0,0008). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG₄₈ е бил -0,57 log₁₀ копия/ml, частта на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41% и 18%). При осем (2%) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

Сто четиридесет и четири-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm³, средната изходна стойност на HIV-1 РНК в плазмата е била 4,91 log₁₀ копия/ml, 19% от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните стойности на HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. Четиридесет и три процента от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39% са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

При intent to treat анализ (липсата на данни и включване на друга антиретровирусна терапия (АРТ) се приемат за неуспех) частта на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml при достигане на 48-ата седмица от лечението е била съответно 80% и 76% за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, сравнено с 84% и 80% в групата на ставудин. При достигане на седмица 144, частта на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml е

била съответно 71% и 68% за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, в сравнение с 64% и 63% в групата на ставудин.

Средната промяна на стойностите на HIV-1 РНК и на броя на CD4 клетките в сравнение с изходните при достигане на 48-ата седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (съответно $-3,09$ и $-3,09 \log_{10}$ копия/ml; $+169$ и 167 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Средната промяна в сравнение с изходните стойности остава сходна за двете терапевтични групи при достигане на 144-тата седмица от лечението (съответно $-3,07$ и $-3,03 \log_{10}$ копия/ml; $+263$ и 283 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Траен отговор на лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е бил наблюдаван независимо от изходните стойности на HIV-1 РНК и брой на CD4 клетките.

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7% срещу 0,7%). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. Осем пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

Данни, отнасящи се до HBV

In vitro антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC₅₀ за тенофовир са в интервала 0,14 до 1,5 $\mu\text{mol/l}$, със стойности за CC₅₀ (50% цитотоксична концентрация) > 100 $\mu\text{mol/l}$.

Резистентност: Не са установени мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. Клинична ефикасност и безопасност). При клетъчно базирани тестове щамове на HBV, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, които са свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,7 до 3,4 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи мутациите rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, които са свързани с резистентност към ентекавир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,6 до 6,9 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи мутациите rtA181V и rtN236T, които са свързани с резистентност към адефовир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти от тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC₅₀ 1,5 пъти повече от тази на дивия тип вирус.

Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при компенсирани и декомпенсирани заболявания се базира на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват пациенти без предварително лечение, предварително лекувани с ламивудин, предварително лекувани с адефовир дипивоксил, както и пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Установена е полза и на база хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48-та седмица (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойнослепи проучвания от фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването

GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са HBeAg негативни и HBeAb позитивни.

И при двете проучвания тенофовир дизопроксил има значително превъзходство в сравнение с адефовир дипивоксил по отношение на първичната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като стойности на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторната стойност на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell стойността за фиброза). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано и със значително по-голям дял на пациенти със стойности на HBV ДНК < 400 копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете схеми на лечение са дали сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобряване на некроинфламаторната стойност на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell стойност за фиброза) на седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

При проучването GS-US-174-0103 частта на пациентите с нормализиране на стойностите на ALT и постигнали негативиране на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил е бил значително по-голям отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 3 по-долу).

Таблица 3: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни и HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 48

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250	Адефовир дипивоксил 10 mg n=125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176	Адефовир дипивоксил 10 mg n=90
Пълен отговор (%)^a	71*	49	67*	12
Хистология Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68
Средно понижение на стойностите на HBV ДНК спрямо изходните^b (log ₁₀ копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормализирани стойности на ALT ^г	76	77	68*	54
Серология (%) Негативиране на HBeAg/сероконверсия Негативиране на HBsAg/сероконверсия	n/a	n/a	22/21	18/18
	0/0	0/0	3*/1	0/0

* р-стойност спрямо адефовир дипивоксил < 0,05.

^a Пълен отговор, дефиниран като стойности на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell стойност за фиброза.

^b Подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell стойност за фиброза.

^в Средната промяна спрямо изходните стойности на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните стойности за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста.

^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти със стойности на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

n/a = неприложимо.

Тенофовир дизопроксил е свързан със значително по-висок дял пациенти с невъзможност за отчитане на стойности на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas Taqman за HBV дава количествени резултати), съответно в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%).

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n=51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n=375) и при пациентите с нормални изходни стойности на ALT (n=21) и абнормни изходни стойности на ALT (n=405). Четиридесет и девет от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна терапия са лекувани с ламивудин. При 73% от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69% от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90% от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и 88% от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на

HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни стойности на ALT и при 88% от пациентите с абнормни изходни стойности на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

Опит, по-дълъг от 48 седмици, при проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103

При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 след 48 седмици двойносляпо лечение (както с тенофовир дизопроксил 245 mg или с адефовир дипивоксил 10 mg) пациентите са преминали без прекъсване на лечението към отворено лечение с тенофовир дизопроксил. При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77 % и 61% от пациентите са продължили проучването до 384-тата седмица. През 96-тата, 144-тата, 192-рата, 240-тата, 288-та и 384-тата седмица вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили с продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблицы 4 и 5 по-долу).

Таблица 4: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни компенсирани пациенти през седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на отвореното лечение

Параметър ^a	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125					
Седмица	96 ^b	144 ^d	192 ^ж	240 ^и	288 ^л	384 ^о	96 ^в	144 ^с	192 ^з	240 ^й	288 ^м	384 ^п
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Нормализирани стойности на ALT ^г	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Серология (%) Негативиране на HBeAg/серо-конверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Негативиране на HBsAg/серо-конверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ^н	0/0	0/0	0/0	0/0 ^к	1/1 ^н	1/1 ^н

^a Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis))- в знаменателя са включени пациентите, които са прекратили проучването по всяко време преди 384-та седмица поради определена от протокола крайна точка, както и тези, които са завършили 384-седмичното лечение.

^b Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

^в Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти със стойности на ALT над горната граница на нормата на изходната стойност.

^д Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^е Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^ж Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^з Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^и Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^й Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^к Един пациент от тази група става HBsAg отрицателен за първи път при визитата през 240-тата седмица и е продължил участието си в проучването към момента на заключаване на базата данни. Негативирането на HBsAg при този участник е потвърдено при следващата визита.

^л Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

^м Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^н Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-TD).

^o Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

ⁿ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.

Таблица 5: Параметри на ефикасност при HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на отвореното лечение

Параметър ^a	Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg) n=90					
Седмица	96 ^b	144 ^d	192 ^z	240 ⁱⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^b	144 ^e	192 ⁿ	240 ^k	288 ⁿ	384 ⁿ
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Нормализирани стойности на ALT ^r	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Серология (%)												
Негативиране на HBeAg/сероконверсия	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Негативиране на HBsAg/сероконверсия	5/ 4	8/ 6 ^ж	11/ 8 ^ж	11/ 8 ^л	12/ 8 ^л	15/ 12 ^л	6/ 5	8/ 7 ^ж	8/ 7 ^ж	10/ 10 ^л	11/10 ^л	13/ 11 ^л

^a Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis))- в знаменателя са включени пациентите, които са прекратили проучването по всяко време преди 384-та седмица поради определена от протокола крайна точка, както и тези, които са завършили 384-седмичното лечение.

^b Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

^в Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^r Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти със стойности на ALT над горната граница на нормата на изходната стойност.

^д Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^e Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^ж Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, включително данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-ITT).

^з Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

ⁱⁱ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

ⁱⁱⁱ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^k Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^l Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-TD).

^m Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

ⁿ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^o Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

^p Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Има налични данни от двойки чернодробни биопсии от изходния момент и от седмица 240 за 331/489 пациенти, които са останали в проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цироза към изходния момент и 99 % (93/94) от пациентите с цироза към изходния момент или са нямали промяна или са имали подобрене по отношение на фиброзата (Ishak стойност за фиброза). От 94 пациенти с цироза към изходния момент (Ishak стойност за фиброза: 5 - 6) 26%

(24) не са имали промяна в Ishak стойността за фиброзата и 72% (68) са имали регресия на цирозата през седмица 240 със спад на Ishak стойността за фиброзата с поне 2 точки.

Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg негативни HBeAg положителни участници през седмица 240 в сравнение с изходния момент

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125 ^c	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90 ^c
Хистологичен отговор ^{a,6} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Популацията, при която е анализирана хистологията, включва само пациенти с налични данни от чернодробна биопсия през седмица 240 (без биопсия = изключени). Отговори след добавяне на емтрицитабин са изключени (общо 17 участници от двете проучвания).

⁶ Подобрене на некроинфламаторната стойност на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell стойност за фиброза.

^b Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение.

^c Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Опит при пациенти с коинфекция с HIV и с предварителна терапия с ламивудин

При едно 48-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване ACTG 5127) средните изходни стойности на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log₁₀ копия/ml (n=27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в стойностите на HBV ДНК в серума спрямо изходните от -5,74 log₁₀ копия/ml при пациентите, за които е имало данни през 48-та седмица (n=18). Допълнително 61% от пациентите са имали нормални стойности на ALT на 48-мата седмица.

Опит при пациенти с продължаваща вирусна репликация (проучване GS-US-174-0106)

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), включващо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща виремия (HBV ДНК ≥ 1 000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57 % от пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,672). Освен това, при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,504). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване при 48 седмици (проучване GS-US-174-0108)

Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n=45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n=45) и ентекавир (n=22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В групата на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали средна изходна СРТ-стойност от 7,2, средна изходна стойност на HBV ДНК $5,8 \log_{10}$ копия/ml и средна изходна стойност на ALT в серума 61 U/l. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са имали поне 6 месеца предварително лечение с ламивудин, 20 % (9/45) от пациентите са имали предварително лечение с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Копървичните крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на креатинина в серума с $\geq 0,5$ mg/dl или потвърдени фосфати в серума < 2 mg/dl.

При пациенти с СРТ-стойност ≤ 9 при 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и при 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил е постигната стойност на HBV DNA < 400 копия/ml след 48 седмици лечение.

Общо, данните, получени от това проучване, са прекалено ограничени, за да се направят окончателни заключения при сравняване на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил срещу тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

Таблица 7: Параметри на безопасността и ефикасността при декомпенсирани пациенти на седмица 48

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n=22
Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на креатинина в серума с $\geq 0,5$ mg/dl в сравнение с изходните стойности или потвърдени фосфати в серума < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV ДНК n (%) < 400 копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормална ALT	25/44 (57%)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n=22
≥ 2 точки намалвяване на СРТ в сравнение с изходните стойности p (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна в сравнение с изходната СРТ-стойност	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна в сравнение с изходната MELD-стойност	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, спрямо групата с ентекавир=0,622,

^b p-стойност, сравняваща групата с комбинирано лечение, включващо тенофовир, спрямо групата с ентекавир=1,000,

Опит, по-дълъг от 48 седмици, при проучване GS-US-174-0108

Като се анализират незавършилите проучването/преминали на друго лечение участници = анализ на неуспеха, 50% (21/42) от участниците, приемащи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, приемащи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, приемащи ентекавир, са постигнали HBV ДНК < 400 копия/ml на седмица 168.

Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV на 240-та седмица (проучване GS-US-174-0121)

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на едно рандомизирано двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК ≥ 1 000 IU/ml), и генотипни данни за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима пациенти са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в групата на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Изходните демографски характеристики са били сходни между двете групи на лечение: В началото 52,5% от участниците са били HBeAg негативни, 47,5% са били HBeAg позитивни, средната стойност на HBV ДНК е била 6,5 log₁₀ копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/L.

След 240 седмици лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са имали HBV ДНК < 400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на ALT. След 240 седмици лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил 115 от 139 участници (83%) са имали HBV ДНК < 400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на ALT. Сред HBeAg позитивните участници, рандомизирани да получават тенофовир дизопроксил, при 16 от 65 участници (25%) е постигнато негативиране на HBeAg и 8 от 65 участници (12%) са получили анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При HBeAg позитивните участници, рандомизирани да получават емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) е постигнато негативиране на HBeAg и 7 от 68 участници (10%) са получили анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Двама участниците, рандомизирани да получават тенофовир дизопроксил, са постигнали негативиране на HBsAg до седмица 240, но не са получили сероконверсия към анти-HBs. Пет участника, рандомизирани да получават емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил са постигнали негативиране на HBsAg, като 2-ма от тези 5 участници са получили сероконверсия към анти-HBs..

Клинична резистентност

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните стойности са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните стойности са оценени при 215 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=90) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=16), 96 (n=5), 144 (n=1), 192 (n=2), 240 (n=1), 288 (n=1) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При проучването GS-US-174-0108, 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 168 седмици. Налични са сдвоени генотипни данни за HBV изолати от началото и по време на лечението за 6/8 пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml на седмица 48. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. За 5 участници в групата на лечение с тенофовир дизопроксил след седмица 48 е направен генотипен анализ. При никой от участниците не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със замествания, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво са получавали тенофовир дизопроксил за период до 240 седмици. Кумулативно, има 4 пациенти, които са развили виремичен епизод (HBV ДНК > 400 копия/ml) в тяхната последна времева точка на проследяване на лечението с тенофовир дизопроксил. Сред тях са налични секвентни данни за сдвоени HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението за 2-ма от 4 пациенти. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално са получавали сляпо лечение с тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 72 седмици, а след това 51/52 пациенти са преминали на открито лечение с тенофовир дизопроксил (групата на TDF-TDF). Проведено е генотипно оценяване при всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=6) и седмица 72 (n=5), седмица 96 (n=4), седмица 144 (n=2) и седмица 192 (n=3). Петдесет и четирима пациенти (включително 2 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално са получавали сляпо лечение с плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти са продължили с лечение с тенофовир дизопроксил (групата на PLB-TDF). Проведено е генотипно оценяване при всички пациенти в тази група с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 96 (n=17), седмица 144 (n=7) и седмица 192 (n=8). В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Педиатрична популация

HIV-1: В проучването GS-US-104-0321, 87, инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение на възраст от 12 до < 18 години са били лекувани с тенофовир дизопроксил (n=45) или плацебо (n=42) в комбинация с оптимизирано основно лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването не е демонстрирана полза на тенофовир

дизопроксил спрямо плацебо на базата на стойностите на HIV-1 РНК в плазмата през седмица 24. Очаква се, обаче, полза за популацията на юношите на база екстраполация на данни при възрастни и сравнителните фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средната КМП Z-стойност за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средната обща телесна КМП Z-стойност е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойнослепо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-стойност за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за обща телесна КМП Z-стойност, съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4%). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-стойностите са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

При проучването GS-US-104-0352, 97 пациенти с предварително лечение на възраст от 2 до < 12 години със стабилна вирусна супресия, постигната с лечебни схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани на заместване или на ставудин или на зидовудин с тенофовир дизопроксил (n=48), или да продължат първоначалното си лечение (n=49) в продължение на 48 седмици. През седмица 48, 83 % от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92% от пациентите в групата на лечение със ставивудин или зидовудин са имали концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml. Разликата в частта на пациентите, при които се е запазила стойността от < 400 копия/ml през седмица 48, е повлияна основно от по-големия брой на прекратилите участието си в проучването в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. При изключване на липсващите данни 91 % от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml през седмица 48.

Има съобщения за намаляване на КМП при педиатрични пациенти. При пациентите, които са получили лечение с тенофовир дизопроксил или ставудин или зидовудин, средната КМП Z-стойност за лумбалната част на гръбначния стълб е била съответно -1,034 и -0,498, а средната обща телесна КМП Z-стойност е бил съответно -0,471 и -0,368 в изходната точка. Средните промени на седмица 48 (краят на рандомизираната фаза) са били 0,032 и 0,087 за КМП Z-стойност за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,184 и -0,027 за обща телесна КМП Z-стойност съответно за групите на лечение с тенофовир дизопроксил и ставудин или зидовудин. Средната скорост на нарастване на костна маса на лумбалната част на гръбначния стълб е била подобна между групите на лечение с тенофовир дизопроксил и ставудин или зидовудин през седмица 48. Общото нарастване на костната маса в организма е било по-малко в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на лечение със ставудин или зидовудин. През седмица 48 един участник, лекуван с тенофовир дизопроксил, и нито един от участниците, лекувани със ставудин или зидовудин, е имал значима (> 4%) загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб. При 64-мата участници, лекувани с тенофовир дизопроксил в продължение на 96 седмици, КМП Z-стойности са се намалили с -0,012 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,338 за цялото тяло. КМП Z-стойностите не са коригирани за ръст и тегло.

При проучването GS-US-104-0352, 4 от 89 педиатрични пациенти, експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили участието си поради нежелани реакции, съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (средна експозиция с тенофовир дизопроксил 104 седмици).

Хроничен хепатит В: При проучването GS-US-174-0115, 106 HBeAg негативни и HBeAg положителни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, повишени стойности на ALT в серума (≥ 2 x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени стойности на ALT в серума през последните 24 месеца]

са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74% (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95% от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83% от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72, 96% (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, стойности на ALT в серума > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормални стойности на ALT през седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72 седмици на сляпо рандомизирано лечение, всеки от участниците е можел да премине на открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 при участниците, които са получавали двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от открито лечение с тенофовир дизопроксил (групата на TDF-TDF), е отчетено поддържане на вирусната супресия: 86,5 % (45/52) от участниците в групата на TDF-TDF са били с HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 192. Сред участниците, които по време на двойнослепия период са получавали плацебо, дялът на участниците с HBV ДНК < 400 копия/ml е нараствал рязко, след като са започнали открито лечение с TDF (групата на PLB-TDF): 74,1 % (40/54) от участниците в групата на PLB-TDF са били с HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 192. Дялът на участниците в групата на TDF-TDF с нормализиране на ALT през седмица 192 е бил 75,8 % (25/33) сред участниците, които са били HBeAg позитивни при изходното ниво, и 100,0 % (2 от 2 участници) сред тези, които са били HBeAg негативни при изходното ниво. Сходен процент от участниците в групите на TDF-TDF и PLB-TDF (съответно 37,5 % и 41,7 %) са имали сероконверсия към анти-HBe до седмица 192.

Данните за костната минерална плътност (КМП), получени в проучването GS-US-174-0115, са обобщени в таблица 8:

Таблица 8: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво, седмица 72 и седмица 192

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво ^a	НП	НП	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво ^a	НП	НП	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Най-малко 6 % понижение на средната КМП на лумбалните прешлени ^b	НП	НП	1,9 % (1 участник)	0 %	3,8 % (2-ма участници)	3,7 % (2-ма участници)
Най-малко 6 % понижение на средната КМП на цялото тяло ^b	НП	НП	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	НП	НП	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	НП	НП	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

НП = неприложимо

^a Z-скорите за КМП не са коригирани за ръст и тегло

^b Първична крайна точка за безопасност до седмица 72

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тенофовир дизопроксил в една или повече подгрупи на педиатричната популация при HIV и хроничен хепатит В (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява водно-разтворимо естерено предлекарство, което *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдехид.

В клетките тенофовир се превръща в тенофовир монофосфат и в активната съставка – тенофовир дифосфат.

Абсорбция

След пероралното приложение на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV пациенти, тенофовир дизопроксил се абсорбира бързо и се превръща до тенофовир. Приложението на многократни дози тенофовир дизопроксил приети с храна, при инфектирани с HIV пациенти води до следните средни (%CV) стойности за C_{max} , AUC и C_{min} за тенофовир: съответно 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml и 64,4 (39,4%) ng/ml. Максималните концентрации на тенофовир в серума се наблюдават до един час при прием на гладно и два часа след прием с храна. Пероралната бионаличност на тенофовир след прием на тенофовир дизопроксил на гладно е около 25%. Приложението на тенофовир дизопроксил с богата на мазнини храна увеличава пероралната бионаличност, AUC за тенофовир се повишава с около 40% и C_{max} - с около 14%. Средната стойност на C_{max} в серума след прилагане на първата доза тенофовир дизопроксил при пациенти, приели храна, варира от 213 до 375 ng/ml. Въпреки това, приемът на тенофовир дизопроксил с лека храна няма значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир.

Разпределение

Обем на разпределение на тенофовир в равновесно състояние след интравенозно приложение се оценява на около 800 ml/kg. След перорално приложение на тенофовир дизопроксил, тенофовир се разпределя в повечето тъкани, достигайки най-високи концентрации в бъбреците, черния дроб и съдържанието на червата (предклинични проучвания). *In vitro* свързването на тенофовир с протеините в плазмата или серума е било по-ниско съответно от 0,7 и 7,2% за концентрация на тенофовир в границите 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

In vitro изследвания са установили, че както тенофовир дизопроксил, така и тенофовир не са субстрати за CYP450 ензимите. Освен това, при концентрации значително по-високи (около 300 пъти) от наблюдаваните *in vivo*, тенофовир не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от някои от основните изоформи на CYP450 при хора, включени в биотрансформацията на лекарства (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). В концентрация 100 µmol/l тенофовир дизопроксил няма ефект върху никоя от изоформите на CYP450 с изключение на CYP1A1/2, където е наблюдавано слабо (6%), но статистически значимо намаляване на метаболизма на субстратите на CYP1A1/2. На базата на тези данни е малко вероятно да се развият клинично значими взаимодействия, включващи тенофовир дизопроксил и лекарствени продукти, метаболизирани от CYP450.

Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80% от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на приложение 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при което и да е ниво на дозата.

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Ограничените данни за фармакокинетиката на тенофовир при жени не показват значително влияние на пола.

Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

HIV-1: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в равновесно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса ≥ 35 kg. Средните ($\pm$ SD) стойности на $C_{\max}$ и AUC_{τ} са съответно $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ и $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Експозицията на тенофовир, постигната при пациенти в юношеска възраст, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Хроничен хепатит В: Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години), приемащи перорално дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с таблетки тенофовир дизопроксил 245 mg при деца под 12 годишна възраст или с бъбречно увреждане.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след приложение на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl) (нормална бъбречна функция при $\text{CrCl} > 80$ ml/min; леко увреждане при $\text{CrCl}=50\text{-}79$ ml/min; умерено увреждане при $\text{CrCl} = 30\text{-}49$ ml/min и тежко увреждане при $\text{CrCl}=10\text{-}29$ ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (%CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12%) ng·h/ml при участници с $\text{CrCl} > 80$ ml/min съответно до 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml и 15 985 (45 %) ng·h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен интервал на прилагане) при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да доведат до по-високи максимални концентрации в плазмата и по-ниски стойности на $C_{\min}$ при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е известно клиничното значение на тези факти.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min), при които се налага хемодиализа, концентрациите на тенофовир значително се повишават между отделните диализи, достигайки средна $C_{\max}$ от 1 032 ng/ml и средна $AUC_{0-48\text{h}}$ от 42 857 ng·h/ml в рамките на 48 часа.

Препоръчва се промяна на интервала на приложение за тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при пациенти, които вече имат КСБЗ и при които се налага диализа (вж. точка 4.2).

Не е проучвана фармакокинетиката на тенофовир при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа, и при пациенти с КСБЗ на перитонеална или друга форма на диализа.

Не е проучена фармакокинетиката на тенофовир при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на Child-Pugh-Turcotte (CPT), е била приложена единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при участниците с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива индивиди не се налага адаптиране на дозата. При участници с нормална чернодробна функция средните стойности (%CV) за C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ за тенофовир са били съответно 223 (34,8 %) ng/ml и 2 050 (50,8 %) ng-hr/ml, сравнено с 289 (46,0%) ng/ml и 2 310 (43,5%) ng-hr/ml при участници с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8%) ng/ml и 2 740 (44,0%) ng-hr/ml при участници с тежко чернодробно увреждане.

Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при стойности на експозиция, по-големи или равни на стойностите на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на концентрациите на фосфати всерума. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции ≥ 5 -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40 -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Ames и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Активното вещество тенофовир дизопроксил и основните продукти от трансформацията му не се разграждат в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.
След първото отваряне да се използват в рамките на 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца запушалка от полипропилен с уплътнител (PP), с индукционно запечатване с алуминиево фолио, и десикант (силикагел).

Налични са следните опаковки: 1x 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1129/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Унгария

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;

- Винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват/използват Тенофовир дизопроксил Mylan при възрастни и/или педиатрични пациенти, ще получат пакет с обучителни материали за лекари, съдържащ Кратка характеристика на продукта и подходяща брошура за обучение, както е описано по-долу:

- Брошура за обучение за бъбречно увреждане и HIV, включваща сметачна линия за креатининовия клирънс
- Брошура за обучение за бъбречно увреждане и HBV, включваща сметачна линия за креатининовия клирънс
- Брошура за обучение за педиатрични пациенти с HIV
- Брошура за обучение за педиатрични пациенти с HBV

Брошурите за обучение за бъбречно увреждане и HIV и HBV трябва да съдържат следните основни съобщения:

- При пациенти, инфектирани с HIV и с HBV, съществува повишен риск от бъбречно заболяване, свързан с продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, като Тенофовир дизопроксил Mylan
- Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове
- Важността на адаптиране на интервала при прилагане на Тенофовир дизопроксил Mylan при възрастни пациенти с креатининов клирънс от 30-49 ml/min
- Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). Ако няма алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали
- Трябва да се избягва употребата на Тенофовир дизопроксил Mylan едновременно с или наскоро след употреба на нефротоксични лекарствени продукти. Ако Тенофовир дизопроксил Mylan се използва с нефротоксични лекарствени продукти, бъбречната функция трябва да се проследява внимателно в съответствие с препоръчания график.
- При пациентите трябва да се направи оценка на бъбречната функция на изходно ниво преди започване на терапията с Тенофовир дизопроксил Mylan
- Важността на редовното проследяване на бъбречната функция по време на терапията с Тенофовир дизопроксил Mylan
- Препоръчителен график за проследяване на бъбречната функция, отчитащ наличието или липсата на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане
- Ако фосфатите в серума са < 1,5 mg/dl или креатининовият клирънс спадне до < 50 ml/min по време на терапията, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица. Ако се потвърди, че креатининовият клирънс е < 50 ml/min или фосфатите в серума спаднат до < 1,0 mg/dl, трябва да се обмисли прекъсване на терапията с Тенофовир дизопроксил Mylan. Прекъсване на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.
- Инструкции за използването на сметачна линия за креатининовия клирънс

Брошурите за обучение за педиатрични пациенти с HIV и HBV трябва да съдържат следните основни съобщения:

- Препоръчва се мултидисциплинарен подход при лечението на педиатрични пациенти

- При пациенти, инфектирани с HIV и с HBV, съществува повишен риск от бъбречно заболяване, свързан с продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, като Тенофовир дизопроксил Mylan
- Не се препоръчва употребата на Тенофовир дизопроксил Mylan при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане
- Трябва да се избягва употребата на Тенофовир дизопроксил Mylan едновременно с или наскоро след употреба на нефротоксични лекарствени продукти. Ако Тенофовир дизопроксил Mylan се използва с нефротоксични лекарствени продукти, бъбречната функция трябва да се проследява внимателно в съответствие с препоръчания график.
- При пациентите трябва да се направи оценка на бъбречната функция на изходно ниво преди започване на терапията с Тенофовир дизопроксил Mylan
- Важността на редовното проследяване на бъбречната функция по време на терапията с Тенофовир дизопроксил Mylan
- Препоръчителен график за проследяване на бъбречната функция, отчитащ наличието или липсата на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане
- Ако е потвърдено, че фосфатите в серума са $< 3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$) при педиатрични пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица. Ако бъдат установени или се подозират бъбречни аномалии, трябва да се проведе консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan. Прекъсване на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.
- Тенофовир дизопроксил Mylan може да причини намаление на КМП и ефектите на свързаните с Тенофовир дизопроксил Mylan промени на КМП върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи фрактури понастоящем не са известни при педиатрични пациенти
- Ако бъдат установени или се подозират костни аномалии, трябва да се проведат консултации с ендокринолог и/или нефролог

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмирани таблетки
тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

само за картонената опаковка

Дата на отваряне:

само за етикета на бутилката

След първото отваряне да се използват в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1129/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

[само върху вторичната опаковка]

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмирани таблетки тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тенофовир дизопроксил Mylan
3. Как да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тенофовир дизопроксил Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако това лекарство е предписано на Вашето дете, моля обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е насочена към Вашето дете (в такъв случай, моля да се чете „Вашето дете/“ вместо „Вие/Вас/Ви“).

1. Какво представлява Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва

Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа активното вещество тенофовир дизопроксил. Това активно вещество представлява антиретровирусно средство или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или ХБВ, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензими (при ХИВ *обратна транскриптаза*; при хепатит В *ДНК-полимераза*), които са от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Тенофовир дизопроксил Mylan винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg таблетки се използва за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус). Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg таблетки се използва и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с ХБВ (хепатит В вирус). Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години.**

Не трябва да имате ХИВ, за да бъдете лекувани с Тенофовир дизопроксил Mylan за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Тенофовир дизопроксил Mylan при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани

с инфекцията с ХИВ. Възможно е да предадете ХИВ или HBV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тенофовир дизопроксил Mylan

Не приемайте Тенофовир дизопроксил Mylan

- **Ако сте алергични** към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

Ако това се отнася за Вас, **незабавно уведомете Вашия лекар и не приемайте Тенофовир дизопроксил Mylan.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Тенофовир дизопроксил Mylan.

- **Внимавайте да не заразите други хора.** Когато приемате това лекарство, вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Тенофовир дизопроксил Mylan не намалява риска от предаване на HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.
- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте имали или имате бъбречно заболяване или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви.** Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се дава на юноши, които имат бъбречни проблеми. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта за оценка на дейността на бъбреците Ви. Тенофовир дизопроксил Mylan може да засегне бъбреците Ви по време на лечението. Вашият лекар може да Ви назначи изследвания на кръвта и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците Ви. Ако сте възрастен, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате таблетките по-рядко. Не намалявайте предписаната Ви доза, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Обикновено Тенофовир дизопроксил Mylan не се приема заедно с други лекарства, които може да увредят бъбреците Ви (вижте Други лекарства и Тенофовир дизопроксил Mylan). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Костни проблеми.** При някои от възрастните пациенти с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Костни проблеми (понякога водещи до счупвания) може също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

- **Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто

лечение за Вас. Ако сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи изследвания на кръвта, за да следи дейността на черния Ви дроб.

- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan да развиете прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като започнете да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **веднага уведомете Вашия лекар.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте на повече от 65 години.** Тенофовир дизопроксил Mylan не е проучван при пациенти на възраст над 65 години. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Тенофовир дизопроксил Mylan, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

Деца и юноши

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg таблетки е **подходящ** за:

- **инфектирани с ХИВ-1 юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg и които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**
- **инфектирани с HBV юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg.**

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg таблетки **не** е подходящ при следните групи:

- **За деца неинфектирани с ХИВ-1 под 12 години**
- **За деца неинфектирани с HBV под 12 години.**

За дозировка вижте точка 3, Как да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan.

Други лекарства и Тенофовир дизопроксил Mylan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не спирайте приема на други анти-ХИВ лекарства, предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Тенофовир дизопроксил Mylan, ако имате едновременно HBV и ХИВ.

- **Не приемайте Тенофовир дизопроксил Mylan,** ако вече приемате други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил. Не приемайте Тенофовир дизопроксил Mylan едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).
- **Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които може да увредят бъбреците Ви.**

Те включват:

- аминокликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
 - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
 - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
 - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
 - адефовир дипивоксил (за HBV),
 - такролимус (за потискане на имунната система),
 - нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Тенофовир дизопроксил Mylan с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши стойностите на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.

Тенофовир дизопроксил Mylan с храна и напитки

Приемайте Тенофовир дизопроксил Mylan с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не трябва да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan по време на бременност, освен ако не е изрично обсъдено с Вашия лекар. Въпреки че има ограничени клинични данни относно приложението на Тенофовир дизопроксил Mylan при бременни жени, той обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно наложително.
- **Избягвайте забременяване** по време на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan. Трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване.
- **Ако забременеете** или планирате да забременеете, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от антиретровирусната Ви терапия за Вас и детето Ви.
- Ако по време на бременността **сте приемали Тенофовир дизопроксил Mylan**, Вашият лекар може да назначи редовни изследвания на кръвта, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- **Не кърмете по време на лечение с Тенофовир дизопроксил Mylan.** Това се налага, защото активното вещество на това лекарство преминава в кърмата.
- Ако сте жена, инфектирана с ХИВ или HBV, не трябва да кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Тенофовир дизопроксил Mylan може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Тенофовир дизопроксил Mylan, **не шофирайте или не карайте велосипед**, и не използвайте никакви инструменти или машини.

Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза

Уведомете Вашия лекар преди да приемете Тенофовир дизопроксил Mylan, ако имате непоносимост към лактоза или към някои други захари.

3. Как да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

- **Възрастни:** 1 таблетка всеки ден с храна (например с основното хранене или закуска).
- **Юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg:** 1 таблетка всеки ден с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).

Ако имате затруднение при преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок, и го изпийте веднага

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако сте възрастен и имате бъбречни проблеми,** Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате Тенофовир дизопроксил Mylan по-рядко.
- Ако имате HBV, Вашият лекар може да Ви предложи тест за ХИВ, за да се провери дали нямате едновременно HBV и ХИВ. Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.
- Други лекарствени форми на това лекарство може да бъдат по-подходящи за пациенти, които имат затруднение при преглъщането, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Тенофовир дизопроксил Mylan

Ако случайно сте приели твърде много таблетки Тенофовир дизопроксил Mylan, е възможно да имате повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 Възможни нежелани реакции). Обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

Ако сте пропуснали да приемете Тенофовир дизопроксил Mylan

Важно е да не пропускате доза Тенофовир дизопроксил Mylan. Ако сте пропуснали доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, приемете я колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.
- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато е трябвало да я приемете, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Тенофовир дизопроксил Mylan, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Тенофовир дизопроксил Mylan.

Ако сте спрели приема на Тенофовир дизопроксил Mylan

Не спирайте приема на Тенофовир дизопроксил Mylan без да се посъветвате с Вашия лекар. Спирането на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan може да намали ефективността на лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар.

Ако имате хепатит В или едновременно ХИВ и хепатит В (коинфекция), е особено важно да не спирате лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan преди да се посъветвате с Вашия лекар. Изследвания на кръвта или симптоми при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Тенофовир дизопроксил Mylan. Възможно е след спиране на лечението да се наложат изследвания на кръвта в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

- Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете да приемате Тенофовир дизопроксил Mylan по каквато и да е причина, особено ако имате някакви нежелани реакции или ако имате друго заболяване.
- Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията с хепатит В.
- Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетките Тенофовир дизопроксил Mylan.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: информирайте незабавно Вашия лекар

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - задълбочено, учестено дишане,
 - сънливост,
 - гадене, повръщане и болки в стомаха.

Ако смятате, че може да имате **лактатна ацидоза**, **свържете се незабавно с Вашия лекар**.

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- увреждане на клетки на бъбречните каналчета.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината и болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

Ако смятате, че е възможно да имате някоя от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

Изследвания може да покажат също:

- намалени стойности на фосфатите в кръвта

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- главоболие, болка в корема, умора, усещане за раздуване на корема, газове

Изследвания може да покажат също:

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

Изследвания може да покажат също:

- понижени на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижени на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тенофовир дизопроксил Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. След първото отваряне да се използват в рамките на 30 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Тенофовир дизопроксил Mylan

- Активното вещество е тенофовир дизопроксил. Всяка таблетка Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вж. точка 2 *Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза*), хидроксипропилцелулоза, колоиден, безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), триацетин, индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Тенофовир дизопроксил Mylan и какво съдържа опаковката

Тенофовир дизопроксил Mylan 245 mg филмираните таблетки са светло сини, кръгли, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение “TN245” от едната страна и “M” от другата страна.

Това лекарство се предлагат в бутилки със защитена от деца запушалка и уплътнител, съдържаща 30 талбетки и десикант.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

Производител:

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

България

Luxembourg/Luxemburg

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 93 37 86 400

France
MYLAN S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46923

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

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

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România
A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija
GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika
Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.