

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - 1 (информация)  
Код на Рег. № 20170279  
Издание № В6/МА/МА-56272  
Дата на издаване 08.10.2021

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир Полфарма 245 mg филмирани таблетки  
Tenofovir Polpharma 245 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат) (*tenofovir disoproxil, (as fumarate)*).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 172,06 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлосини, елипсоидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 17,4 mm–17,9 mm (дължина) на 8,1 mm–8,6 mm (ширина).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### *HIV-1* инфекция

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

При възрастни демонстрацията на ползата от тенофовир дизопроксил фумарат при HIV-1 инфекция се основава на резултатите от проучване при нелекувани пациенти, включително пациенти с висок вирусен товар ( $> 100,000$  копия/ml) и проучвания, в които тенофовир дизопроксил фумарат се добавя към стабилна основна терапия (главно тройна терапия) при предварително лекувани с антиретровирусни препарати пациенти, които имат ранен вирусологичен неуспех ( $< 10\,000$  копия/ml, като по-голямата част от пациентите имат  $< 5\,000$  копия/ml).

Тенофовир Полфарма 245 mg филмирани таблетки са също така показани за лечение на HIV-1 инфектирани юноши с НИОТ резистентност или токсичност, изключващи използването на първа линия агенти, и които са на възраст от 12 до  $< 18$  години.

Изборът на Тенофовир Полфарма за лечение на вече лекувани с антиретровирусни препарати пациенти с HIV-1 инфекция трябва да се основава на индивидуалното тестване за вирусна резистентност и/или историята на лечението на пациентите.

##### *Хепатит В* инфекция

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



- компенсирано чернодробно заболяване, с доказателства за активна вирусна репликация, постоянно повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологични доказателства за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).
- доказателства за ламивудин-резистентен вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

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

- компенсирано чернодробно заболяване и доказателства за активно имунно заболяване, т.е. активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на АЛАТ и хистологични данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция и/или в лечението на хроничен хепатит В.

##### Дозировка

##### Възрастни

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

##### Хроничен хепатит В

Оптималната продължителност на лечението е неизвестна. Прекратяване на лечението може да се обсъжда в следните случаи:

- При HBeAg положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага или най-малко 6 до 12 месеца след потвърждаване на HBe сероконверсия (изчистване на HBeAg и липса на ХБВ ДНК с откриване на анти-HBe), или до HBs сероконверсия, или при загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). Серумните нива на АЛАТ и ХБВ ДНК трябва да се следят редовно след прекъсване на лечението, за да се открие евентуален късен вирусологичен рецидив.

- При HBeAg отрицателни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага най-малко до HBs сероконверсия или до наличие на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение в продължение на повече от 2 години се препоръчва редовна преоценка, за да се потвърди, че продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

##### Педиатрична популация

**HIV-1:** При юноши на възраст от 12 до 18 години с тегло  $\geq 35$  kg, препоръчаната доза на Тенофовир Полфарма е 245 mg (една таблетка) веднъж дневно, приета перорално с храна (вж. точки 4.8 и 5.1).

Безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при HIV-1 инфектирани деца под 2-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

**Хроничен хепатит В:** При юноши на възраст от 12 до 18 години, с тегло  $\geq 35$  kg, препоръчаната доза на Тенофовир Полфарма е 245 mg (една таблетка) веднъж дневно, приета перорално с храна (вж. точки 4.8 и 5.1). Оптималната продължителност на лечението е неизвестна към момента.



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

#### Пропусната доза

Ако пациентът пропусне доза от Тенофовир Полфарма в рамките на 12 часа от обичайното време за прием, той трябва да приеме Тенофовир Полфарма с храна възможно най-скоро и да се върне към нормалната схема на дозиране. Ако пациентът пропусне доза от Тенофовир Полфарма с повече от 12 часа и е почти време за следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната схема на дозиране.

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

#### Специални популации

##### Хора в старческа възраст

Няма налични данни, на базата на които да се направят препоръки за дозиране 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 фумарат при възрастни пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min), а дългосрочните данни за безопасност не са оценени при леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Ето защо при възрастни пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва само ако се прецени, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Приложението на 33 mg/g гранули тенофовир дизопроксил фумарат с оглед осигуряване на намалена дневна доза се препоръчва при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа. Тенофовир Полфарма не е на разположение под формата на гранули и, когато тази форма е необходима, трябва да бъдат използвани други продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат.

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

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

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

При пациенти, които не могат да приемат гранулите тенофовир дизопроксил фумарат, могат да се използват продължителни интервали на дозиране, като се използват 245 mg филмирани таблетки. Прилагането на 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат) на всеки 48 часа, може да се използва на базата на моделиране на фармакокинетичните данни на единична доза при HIV-отрицателни и не-ХБВ инфектирани пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, включително краен стадий на бъбречно заболяване, изискващо хемодиализа, но което не е потвърдено при клинични проучвания. Следователно клиничният отговор на лечението и бъбречната функция трябва да бъдат внимателно наблюдавани при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа

При пациенти, които не могат да приемат гранулите тенофовир дизопроксил фумарат, които няма алтернативно лечение, могат да се използват продължителни интервали на дозиране при употреба на 245 mg филмирани таблетки, както следва:



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

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

Тези адаптирания на интервалите между дозите не са потвърдени при клинични проучвания. Симулации показват, че интервалът на продължителната доза при употреба на Тенофовир Полфарма 245 mg филмирани таблетки, не е оптимален и може да доведе до повишена токсичност и до евентуално неадекватен отговор. Следователно клиничният отговор на лечението и бъбречната функция трябва да се следят внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

\* Обикновено, дозиране веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всяка с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

Никакви препоръки за дозиране не могат да се дават при пациенти, които не са на хемодиализа и са с креатининов клирънс < 10 ml/min.

#### Детска възраст

Употребата на тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва при деца с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Чернодробно увреждане

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

Ако приемът на Тенофовир Полфарма бъде прекратен при пациенти с хроничен хепатит В, със или без HIV коинфекция, тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на влошаване на хепатита (вж. раздел 4.4).

#### Начин на приложение

Тенофовир Полфарма таблетки трябва да се приема веднъж дневно, перорално с храна.

Въпреки това, в изключителни случаи (за пациенти със затруднение при преглъщане на филмирани таблетки) Тенофовир Полфарма 245 mg филмирани таблетки може да се прилага след дезинтегриране на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов сок 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**

#### Общи

Тестуване за HIV антитела трябва да се предлага на всички ХБВ инфектирани пациенти преди започване на терапия с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. по-долу *коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

#### HIV-1

Въпреки че е доказано, че ефективното потискане на вируса с антиретровирусна терапия значително намалява риска от заразяване по полов път, не може да се изключи остатъчен риск. Трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване предаване на вируса, в съответствие с националните насоки.



### *Хроничен хепатит В*

Пациентите трябва да бъдат информирани, че не е доказано дали тенофовир дизопроксил фумарат предотвратява риска от предаване на ХБВ на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Употребата на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

### Едновременното приложение на други лекарствени продукти

- Тенофовир Полфарма не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир алафенамид.
- Тенофовир Полфарма не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.
- Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### 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 фумарат е комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин в схема с еднократен дневен прием.

### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

#### *Ефекти върху бъбреците*

По принцип тенофовир се елиминира чрез бъбреците. При употребата на тенофовир дизопроксил фумарат в клиничната практика са били докладвани бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишен креатинин, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Фанкони) (вж. точка 4.8).

#### *Бъбречен мониторинг*

Препоръчително е да се изчислява креатининовият клирънс при всички пациенти преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат, като бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфат) се наблюдават и след две до четири седмици лечение, след три месеца от лечението и всеки 3-6 месеца след това, при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с висок риск от бъбречно увреждане се изисква по-често проследяване на бъбречната функция.

#### *Управление на бъбречната функция*

Ако серумният фосфат е  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) или креатининовият клирънс намалява до  $< 50 \text{ ml/min}$  при всеки възрастен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил фумарат, бъбречната функция трябва да се преоцени в рамките на една седмица, включително чрез измерване на нивото на глюкоза в кръвта, нивото на калий в кръвта и урината, концентрация на глюкоза (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Следва също така да се обсъди прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни пациенти с креатининов клирънс намален до  $< 50 \text{ ml/min}$  или при понижение на серумния фосфат до  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ). Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се разглежда и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато няма установена друга причина.

#### *Едновременното приложение и риск от бъбречна токсичност*

Употребата на тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се избягва едновременно или скоро след приема на нефротоксичен лекарствен продукт (например аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2). Ако едновременното прилагане на тенофовир дизопроксил фумарат и нефротоксични средства неизбежно, бъбречната функция трябва да бъде следена седмично.

Докладвани са случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на висока доза с няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат и с рискови фактори за бъбречна дисфункция.



дизопроксил фумарат се прилага съвместно с НСПВС, бъбречната функция трябва да се контролира по подходящ начин.

Повишен риск от бъбречно увреждане се съобщава при пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с ритонавир или подсилен кобисцитат протеазен инхибитор. При тези пациенти се изисква внимателно наблюдение на бъбречната функция (вж. точка 4.5). При пациенти с бъбречни рискови фактори едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с потенциран протеазен инхибитор трябва да се оценява внимателно.

Тенофовир дизопроксил фумарат не е клинично оценен при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен път, включително транспортните протеини човешки органичен анионен транспортер (human organic anion transporter, hOAT) 1 и 3, както и MRP 4 (например, цидофовир, известен нефротоксичен лекарствен продукт). Тези бъбречни транспортни протеини могат да бъдат отговорни за тубулна секреция и частично бъбречно елиминиране на тенофовир и цидофовир. Следователно фармакокинетиката на тези лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортни протеини hOAT 1 и 3 или MRP 4, може да бъде модифициран, ако те се прилагат едновременно. Освен ако не е категорично необходимо, не се препоръчва едновременната употреба на тези лекарствени продукти, които се секретират по еднакъв бъбречен механизъм. Ако такова приложение е неизбежно, бъбречната функция трябва да бъде следена всяка седмица (вж. точка 4.5).

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречната безопасност при тенофовир дизопроксил фумарат е проучена само в много ограничена степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

#### *Възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа:*

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с увредена бъбречна функция. Ето защо тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва само ако се прецени, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), както и при пациенти, които се нуждаят от хемодиализа, употребата на тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва. Ако няма налично алтернативно лечение, интервалът на дозиране трябва да се регулира, а бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Ефекти върху костите*

Костните аномалии, като остеомаляция, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите и която нечесто допринася за фрактури, може да се свърже с индуцирана от тенофовир дизопроксил тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Тенофовир дизопроксил също може да предизвика намаляване на костната минерална плътност (КМП). При 144-седмично контролирано клинично проучване (GS-99-903) при инфектирани с HIV пациенти, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при възрастни пациенти без предварителна антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на 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 това проучване.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените намаления на КМП са



наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограничените дългосрочни данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, трябва да се обмисли алтернативна схема на лечение при пациенти с остеопороза, които са изложени на повишен риск от фрактури.

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

#### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

Има несигурност, свързана с дългосрочните ефекти на костна и бъбречна токсичност. Освен това, обратимостта на бъбречната токсичност не може да бъде напълно установена. Затова се препоръчва мултидисциплинарен подход за адекватна оценка на съотношението полза/риск от лечение за всеки отделен случай, за решение относно подходящ мониторинг по време на лечението (включително решението за оттегляне от лечението) и за преценка на необходимостта от добавки.

#### *Ефекти върху бъбреците*

В клинично проучване GS-US-104-0352 са докладвани бъбречни нежелани реакции, отговарящи на проксимална бъбречна тубулопатия при HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до 12 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Бъбречен мониторинг*

Бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфат) трябва да бъде оценена преди лечението и да се наблюдава по време на лечението, както при възрастни (вж. по-горе).

#### *Управление на бъбречната функция*

Ако е потвърдено, че нивото на серумния фосфат е  $< 3,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,96 \text{ mmol/l}$ ) при който и да е педиатричен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил фумарат, бъбречната функция трябва да се преоцени в рамките на една седмица, включително измерване на кръвната захар, калия в кръвта и концентрацията на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Ако има съмнения или установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се разглежда и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато няма идентифицирана друга причина.

#### *Едновременното приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Употребата на тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Лечение с тенофовир дизопроксил фумарат не трябва да се започва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане и трябва да се прекрати при педиатрични пациенти, които развият бъбречна недостатъчност по време на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат.

#### *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 са неясни (вж. точка 5.1).

Ако се откриват или подозира костни аномалии при педиатрични пациенти, трябва да се направи консултация с ендокринолог и/или нефролог.



### Чернодробно заболяване

При пациентите с чернодробна трансплантация, данните за безопасност и ефикасност са много ограничени.

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при инфектирани с ХБВ пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат Child-Pugh-Turcotte (CPT) скор > 9. Тези пациенти може да са изложени на по-висок риск от развитие на сериозни чернодробни или бъбречни нежелани реакции. Ето защо, жлъчно-чернодробните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно при тази популация пациенти.

### *Обостряния на хепатит*

*Кризи по време лечение:* Спонтанните обостряния на хроничен хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумния АЛАТ. След започване на антивирусна терапия, серумният АЛАТ може да се увеличи при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, тези повишавания на серумния АЛАТ обикновено не са придружени от повишаване на серумните концентрации на билирубин или от чернодробна декомпенсация. Пациентите с цироза могат да са с по-висок риск от чернодробна декомпенсация след обостряне на хепатита, и следователно трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

*Кризи след прекратяване на лечението:* Остро обостряне на хепатита е наблюдавано също и при пациенти, които са преустановили хепатит В терапията. Обострянията след края на лечението обикновено са свързани с повишаване на ХБВ ДНК, като по-голямата част изглежда са самостоятелни и ограничени. Въпреки това, има данни за тежки, включително фатални екзацербации. Чернодробната функция трябва да се наблюдава на повтарящи се интервали, както с клинично, така и с лабораторно проследяване в продължение на най-малко 6 месеца след прекратяване на лечението за хепатит В. Ако е необходимо, може да бъде оправдано възстановяване на лечението за хепатит В. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекъсване на лечението, тъй като обострянето на хепатита след края на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните обостряния 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, едновременно инфектирани с хепатит С или D вирус.

*Коинфекция с HIV-1 и хепатит В:* Поради риска от развитие на HIV резистентност, тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва само като част от подходящ режим на комбинирана антиретровирусна терапия при пациенти, коинфектирани с HIV/ХБВ. Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или прекратяване на лечението. Все пак трябва да се отбележи, че повишените нива на АЛАТ могат да бъдат част от ХБВ изчистване по време на терапията с тенофовир, вж. по-горе *Обостряне на хепатита*.

### Употреба, заедно с определен хепатит С вирус антивирусни препарати

Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с ледипасвир/софосбувир показало, че води до повишаване на плазмените концентрации на тенофовир, особено когато той се използва заедно с режим за HIV, съдържащ тенофовир дизопроксил фумарат. Тенофовир е фармакокинетичен потенциращ агент (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир





дизопроксил фумарат в комбинацията с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен потенциращ агент не е установена. Потенциалните рискове и ползи, свързани с едновременното прилагане на ледипасвир/софосбувир с тенофовир дизопроксил фумарат, прилагани заедно с потенциран протеазен HIV инхибитор (например атазанавир или дарунавир) трябва да се обсъждат особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, получаващи ледипасвир/софосбувир едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат и потенциран протеазен HIV инхибитор трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат.

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да се получи увеличение на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени могат отчасти да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. При липидите, в някои случаи, има доказателство за лечебен ефект, но няма силно доказателство относно повишаването на теглото, свързващо го с определен аспект от лечението. Мониторирането на нивото на липидите и глюкозата в кръвта се позовава на установените насоки за лечение на HIV. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини.

#### Митохондриална дисфункция след експозиция в утробата

Нуклеоз(т)идни аналози могат да повлияят на митохондриалната функция в различна степен, което е най-силно изразено със ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни новородени, изложени на нуклеозидни аналози в утробата и/или след раждането; те имат предимно лечебни схеми, включващи зидовудин. Основните нежелани реакции са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са преходни. Рядко са докладвани неврологични заболявания с късно начало (хипертония, конвулсии, аномално поведение). Дали тези неврологични нарушения са преходни или постоянни, засега не е известно. Тези констатации следва да се обсъдят за всяко дете, което е изложено в утробата на нуклеоз(т)идни аналози, и което развиват тежки клинични симптоми с неизвестна етиология, особено неврологични такива. Тези данни не променят настоящите национални препоръки за използване на антиретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции се наблюдават през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време на поява обаче е много различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

#### Остеонекроза

Докладвани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на CART, въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включително кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движението



#### Пациенти в старческа възраст

Тенофовир дизопроксил фумарат не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст са по-склонни да имат намалена бъбречна функция; поради това, трябва да се внимава при лечение с тенофовир дизопроксил фумарат на пациенти в старческа възраст.

#### Лактоза

Тенофовир Полфарма таблетки 245 mg филмирани съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Въз основа на резултатите от *in vitro* експерименти и известния път на елиминиране на тенофовир, потенциалът за CYP450-медирирани взаимодействия, включващи тенофовир с други лекарствени продукти е нисък.

#### Едновременната употреба не се препоръчва

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

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

#### Диданозин

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

#### Лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците

Тъй като тенофовир се елиминира основно чрез бъбреците, едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция чрез транспортни протеини NOAt 1, NOAt 3 или MRP 4 (например цидофовир), може да повиши серумните концентрации на тенофовир и/или лекарствените продукти, прилагани едновременно с него.

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

Като се има предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно наблюдение, когато се прилага едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат.

#### Други взаимодействия

Взаимодействията между тенофовир дизопроксил фумарат и други медицински продукти са изброени в таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“, промяна на промяна с „↔“, два пъти дневно, като „два пъти дневно“ и един път дневно като „едн. дневно“).



**Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил фумарат и други лекарствени продукти**

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти при AUC (площ под кривата), C <sub>max</sub> (максимална концентрация), C <sub>min</sub> (минимална концентрация)	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат)
<b>АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 веднъж дневно/100 веднъж дневно/300 веднъж дневно)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26%  Тенофовир: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Не се препоръчва коригиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира тенофовир-свързаните нежелани реакции, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 два пъти дневно/100 два пъти дневно/300 веднъж дневно)	Лопинавир/ритонавир: Без значителен ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир.  Тенофовир: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Не се препоръчва коригиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира тенофовир-свързаните нежелани реакции, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 два пъти дневно/300 веднъж дневно)	Дарунавир: Без значителен ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир.  Тенофовир: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Не се препоръчва коригиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира тенофовир-свързаните нежелани реакции, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

НИОТ



Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да увеличи риска от свързани с диданозин нежелани реакции.	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4).  Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значимо 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 висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил фумарат не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и ентекавир.
Противовирусни медикаменти срещу хепатит С вирус		



<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/300 mg веднъж дневно)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир като резултат от едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат, ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир могат да увеличат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат, когато се използва заедно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен потенциращ агент (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при често мониториране на бъбречната функция, ако други алтернативи не са налични (вж. точка 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/300 mg веднъж дневно)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир като резултат от едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат, ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир могат да увеличат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат, когато се използва заедно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен потенциращ агент</p>



	<p><math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48%</p> <p>Емтрицитабин:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Тенофовир:  AUC: ↑ 50%  <math>C_{max}</math>: ↑ 64%  <math>C_{min}</math>: ↑ 59%</p>	<p>(например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при често мониториране на бъбречната функция, ако други алтернативи не са налични (вж. точка 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg веднъж дневно)</p>	<p>Ледипасвир:  AUC: ↓ 34%  <math>C_{max}</math>: ↓ 34%  <math>C_{min}</math>: ↓ 34%</p> <p>Софосбувир:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ефавиренц:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Емтрицитабин:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Тенофовир:  AUC: ↑ 98%  <math>C_{max}</math>: ↑ 79%  <math>C_{min}</math>: ↑ 163%</p>	<p>Не се препоръчва коригиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/25 mg/300 mg веднъж дневно)</p>	<p>Ледипасвир:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Софосбувир:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>Не се препоръчва коригиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).</p>



	<p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	
<p>Софосбувир (400 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Не се препоръчва коригиране на дозата.</p>

<sup>1</sup> Данни, получени от едновременното дозиране с ледипасвир/софосбувир. Гъвкавото приложение (през 12 часа) дава подобни резултати.

<sup>2</sup> Преобладаващ циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проучвания, проведени с други лекарствени продукти

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато тенофовир дизопроксил фумарат се прилага едновременно с емтрицитабин, ламивудин, индинавир, ефавиренц, нелфинавир, саквинавир (подсилен ритонавир), метадон, рибавирин, рифампицин, такролимус или хормоналния контрацептив норгестимат/етинил естрадиол.

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



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Умерено количество данни при бременни жени (между 300-1000 резултати от бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако е необходимо, употребата на тенофовир дизопроксил фумарат може да се обсъжда по време на бременност.

В литературата е доказано, че експозицията на тенофовир дизопроксил през третия триместър на бременността намалява риска от предаване на HBV от майката на детето, ако майките получават тенофовир дизопроксил в допълнение към приложението на имуноглобулин срещу хепатит В и ваксина против хепатит В при кърмачетата.

В три контролирани клинични проучвания общо 327 бременни жени с HBV хронична инфекция получават тенофовир дизопроксил (245 mg) веднъж дневно от 28 до 32 гестационна седмица до 1 до 2 месеца след раждането; жените и кърмачета са проследени за период до 12 месеца след раждането. От тези данни не възниква сигнал за безопасност.

### Кърмене

По принцип, ако при новороденото се предприемат подходящи мерки за превенция на хепатит В при раждането, майка с хепатит В може да кърми новороденото си дете.

Тенофовир се екскретира в кърмата при много ниски нива и експозицията на новородените чрез кърмата се счита за незначителна. Въпреки че дългосрочните данни са ограничени, не се съобщават нежелани реакции при кърмени новородени и инфектирани с HBV майки, които употребяват тенофовир дизопроксил, могат да кърмят.

Като общо правило се препоръчва инфектираните с HIV майки да не кърмят децата си, за да се избегне предаването на HIV на кърмачето.

### Фертилитет

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

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

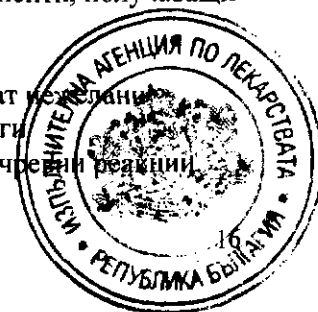
Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

**HIV-1 и хепатит В:** При пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат, са били докладвани редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Фанкони), водещи понякога до костни аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури). Препоръчва се, при пациенти, получаващи Тенофовир Полфарма, да се следи бъбречната функция (вж. раздел 4.4).

**HIV-1:** Може да се очаква приблизително една трета от пациентите да получат нежелани реакции след лечение с тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с други антиретровирусни средства. Обикновено това са леки до умерени стомашно-чревни реакции.





Приблизително 1% от възрастните пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат са прекъснали лечението поради стомашно-чревни реакции.

*Хепатит В:* Може да се очаква приблизително една четвърт от пациентите да получат нежелани реакции след лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, повечето от които са леки. При клинични изпитвания на ХБВ инфектирани пациенти, най-често срещаната нежелана реакция при тенофовир дизопроксил фумарат е гадене (5.4%).

При пациенти, които се лекуват, както и при пациенти, които са преустановили лечението на хепатит В, е наблюдавано тежко обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

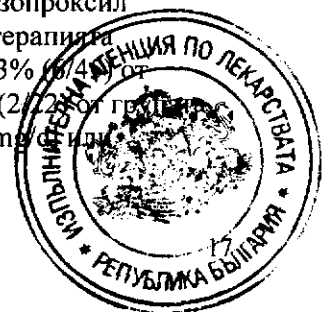
Оценката на нежеланите реакции при тенофовир дизопроксил фумарат се базира на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингов опит. Всички нежелани реакции са представени в Таблица 2.

*Клинични проучвания при HIV-1:* Оценката на нежеланите реакции чрез клинични данни при HIV-1 проучвания се основава на опита от две проучвания при 653 вече лекувани пациенти, получаващи терапия с тенофовир дизопроксил фумарат (n=443) или плацебо (n=210) в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за 24 седмици и в двойносляпо сравнително контролирано проучване, в което 600 нелекувани пациенти са на терапия с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц за 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции чрез данни от ХБВ клинично проучване се основава главно на опит от две двойнослепи сравнително контролирани проучвания, при които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са получили лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (като фумарат) (n=426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при продължително лечение за 384 седмици са в съответствие с профила на безопасност на тенофовир дизопроксил фумарат. След първоначален спад от около -4,9 ml/min (използвайки Cockcroft-Gault уравнение) или -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (използвайки модификация на диетата на бъбречно заболяване [MDRD] уравнение) след първите 4 седмици на лечение, скоростта на годишен спад под изходното ниво на бъбречната функция, съобщавано при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат е -1,41 ml/min годишно (използвайки Cockcroft-Gault уравнение) и -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> годишно (като се използва MDRD уравнение).

*Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване:* Профилът на безопасност на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е оценен в двойносляпо активно контролирано проучване (GS-US-174-0108), при което възрастни пациенти, са били лекувани в продължение на 48 седмици с тенофовир дизопроксил фумарат (n=45) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (n=45) или ентекавир (n=22).

7% от пациентите са прекъснали лечението поради нежелана реакция в рамките на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат; 9% от пациентите са имали потвърдено повишаване на серумния креатинин от  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдено ниво на серумен фосфат от  $< 2$  mg/dl на 48 седмично; няма статистически значими разлики между комбинираните тенофовир съдържащи рамена и рамото на ентекавир. След 168 седмици, 16% (7/45) от групата на тенофовир дизопроксил фумарат, 4% (2/45) от тази на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат и 14% (3/22) от групата на ентекавир са изявили непоносимост към терапията. Тринадесет процента (6/45) от групата на тенофовир дизопроксил фумарат, 13% (6/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат, както и 9% (2/22) от групата на ентекавир са имали потвърдено повишаване на серумния креатинин  $\geq 0,5$  mg/dl и потвърдено ниво на серумен фосфат от  $< 2$  mg/dl.



В седмица 168, при популацията от пациенти с декомпенсирана чернодробна болест, процентът на смъртта е от 13% (6/45) в групата на тенофовир дизопроксил фумарат, 11% (5/45) в групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат и 14% (3/22) в групата на ентекавир. Процентите на хепатоцелуларен карцином са 18% (8/45) в групата на тенофовир дизопроксил фумарат, 7% (3/45) в групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат и 9% (2/22) в групата на ентекавир.

Пациенти с висок изходен СРТ скор са с по-висок риск от 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 фумарат при едно рандомизирано, двойнослепо проучване (GS-US-174-0121), в което 280 ламивудин резистентни пациенти са получили лечение с тенофовир дизопроксил фумарат (n=141) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (n=139) в продължение на 240 седмици.

Нежеланите реакции със съмнение за (поне възможна) връзка с лечението са изброени по-долу по система на тялото, органен клас и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта. Честотите 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 лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, въз основа на клинични проучвания и постмаркетингов опит**

Честота	Тенофовир дизопроксил фумарат
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	световъртеж
Чести:	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	коремна болка, подуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени трансминази
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 <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и рядко водеща до фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	



Нечести:	повишаване на креатинина, проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Фанкони)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубуларна некроза, нефрит (включително остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен инсипиден диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения
Чести:	умора

<sup>1</sup> Тази нежелана реакция може да възникне в резултат на проксимална бъбречна тубулопатия. Не се счита за причинно свързана с тенофовир дизопроксил фумарат при липса на това условие.

<sup>2</sup> Тази нежелана реакция е открита при постмаркетинговото наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания или в програма за разширен достъп на тенофовир дизопроксил фумарат. Честотата е оценена от статистическо изчисление въз основа на общия брой пациенти, изложени на тенофовир дизопроксил фумарат в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n=7319).

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

##### *Бъбречно увреждане*

Препоръчва се мониторинг на бъбречната функция, тъй като Тенофовир Полфарма може да доведе до бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8 Обобщение на профила на безопасност). Проксимална бъбречна тубулопатия обикновено отзвучава или се подобрява след прекъсване на приема на тенофовир дизопроксил фумарат. Въпреки това, при някои пациенти, намаляването на креатининовия клирънс не се възстановява напълно, въпреки спирането на тенофовир дизопроксил фумарат. Пациенти с повишен риск от бъбречно увреждане (например пациенти с бъбречни рискови фактори на изходно ниво, напреднало HIV заболяване, или пациенти, приемащи едновременно нефротоксични лекарства) са изложени на повишен риск от непълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки спирането на тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.4).

##### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

##### *HIV-1:*

##### *Метаболитни параметри*

Теглото и нивата на липидите и глюкозата в кръвта могат да се увеличат по време на антиретровирусна терапия (вж. раздел 4.4).

##### *Синдром на имунна реактивация*

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит при започване на CART, може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време на поява обаче е много различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Остеонекроза*

Съобщава се за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на CART. Честотата им е неизвестна (вж. точка 4.4).



### *Хепатит В:*

#### *Обострянния на хепатита по време на лечението*

При изследвания на пациенти, нелекувани с нуклеозиди, повишаване на нивата на АЛАТ по време на лечението е > 10 пъти от ГГН (горната граница на нормата) и > 2 пъти спрямо изходните стойности в 2,6% от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат. Средното време за повишаване на нивата на АЛАТ е 8 седмици, като същите се нормализират при продължително лечение, а в повечето случаи са свързани с  $\geq 2 \log_{10}$  копия/ml намаление на вирусния товар, което предхожда или съвпада с повишаването на нивата на АЛАТ. Препоръчва се периодично мониториране на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

#### *Обострянния на хепатита след спиране на лечението*

При ХБВ инфектирани пациенти, клиничните и лабораторните доказателства за обостряне на хепатита се появяват след прекратяване на ХБВ лечението (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

#### *HIV-1*

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

Редукции на КМП са били докладвани при педиатрични пациенти. При HIV-1 инфектирани юноши, КМП Z-резултатите, наблюдавани при пациенти, които са получавали тенофовир дизопроксил фумарат, са по-ниски от тези, наблюдавани при пациенти, които са получили плацебо. При HIV-1 заразните деца, КМП Z-резултатите, наблюдавани при пациенти, които са превключили на терапия с тенофовир дизопроксил фумарат са по-ниски от тези, наблюдавани при пациенти, които остават на тяхната ставудин или зидовудин съдържаща схема (вж. точки 4.4 и 5.1).

В проучването GS-US-104-0352, 4 от 89 педиатрични пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат (средна експозиция на тенофовир дизопроксил фумарат от 312 седмици), са преустановили терапия поради нежелани реакции, съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия. 7 пациенти са имали изчислени стойности на гломерулна филтрация (ГФ) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Сред тях 2 пациенти са имали клинично значимо намаляване на очакваното ГФ, което се е подобрило след прекъсване на терапията с тенофовир дизопроксил фумарат.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции се основава на едно рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 юноши (12 до 18 години) с хроничен хепатит В, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в юношеска възраст, които са получили лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, са в съответствие с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции и 5.1*).

Редукции на КМП са били наблюдавани при юноши, заразени с ХБВ. КМП Z-резултатите, наблюдавани при пациенти, които са получавали тенофовир дизопроксил фумарат, са по-ниски от тези, наблюдавани при пациенти, които са получавали плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).



### Друга(и) специална(и) популация(и)

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Тенофовир дизопроксил фумарат не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст.

Пациентите в напреднала възраст са по-склонни да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в напреднала възраст с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с Тенофовир Полфарма, тъй като тенофовир дизопроксил фумарат може да причини бъбречна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Употребата на тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва 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

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

При предозиране, пациентът трябва да бъде следен за признаци на токсичност (вж. точки 4.8 и 5.3), и когато е необходимо, да се прилага стандартно поддържащо лечение.

### Лечение

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

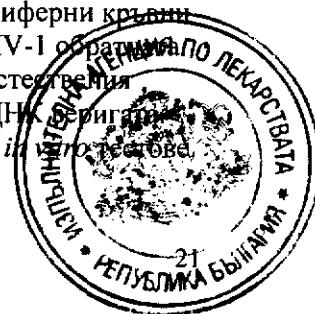
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил фумарат е фумаратна сол на прекурсора тенофовир дизопроксил. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и се превръща в активно вещество тенофовир, което е нуклеозид монофосфат (нуклеотиден) аналог. След това, чрез конститутивно експресирани клетъчни ензими, тенофовир се превръща в активния метаболит тенофовир дифосфат, един obligатен верижен терминатор. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот на 10 часа в активирани периферни кръвни мононуклеарни клетки (ПКМК) и 50 часа в периферни кръвни мононуклеарни клетки в състояние на покой. Тенофовир дифосфат инхибира HIV-1 обратната транскриптаза и ХВВ полимеразата чрез директно конкуриране за свързване с естествените дезоксирибонуклеотид субстрат и, след включване в ДНК, чрез прекъсване на ДНК веригата. Тенофовир дифосфат е слаб инхибитор на клетъчните полимерази  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ . При *in vitro* тестове,



и при концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$ , тенофовир също така не показва никакъв ефект върху синтезата на митохондриалната ДНК или върху производството на млечна киселина.

#### *Данни, отнасящи се до HIV*

*HIV антивирусна активност in vitro:* Концентрацията на тенофовир, необходима за 50% инхибиране ( $\text{EC}_{50}$ ) на лабораторен шам от див тип HIV-1<sub>SHV</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в лимфоидни клетъчни линии и 1.1  $\mu\text{mol/l}$  спрямо първична HIV-1 подтип В изолати в ПКМК. Тенофовир е също активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, Е, F, G, и О, и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. Тенофовир показва активност *in vitro* срещу HIV-2, с  $\text{EC}_{50}$  от 4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

*Резистентност:* Щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации в обратната транскриптаза са селектирани *in vitro* и при някои пациенти (вж. Клинична ефикасност и безопасност). Тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се избягва при пациенти, лекувани с антиретровирусни и с щамове, носещи K65R мутация (вж. точка 4.4). Освен това, заместване на K70E в HIV-1 обратна транскриптаза е било селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към тенофовир.

Клинични проучвания при лекувани пациенти са оценили анти-HIV активността на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) срещу щамове на HIV-1 с резистентност на нуклеозидни инхибитори. Резултатите показват, че пациенти, чийто HIV експресира 3 или повече тимидин-аналози, свързани с мутации (ТСМ), които включват или M41L, или L210W мутация на обратна транскриптаза, показват намален отговор към терапия с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на тенофовир дизопроксил фумарат при лечението на вече лекувани и нелекувани HIV-1 инфектирани възрастни са демонстрирани в проучвания с продължителност от съответно 48 и 144 седмици.

В проучването GS-99-907, 550 вече лекувани възрастни пациенти са били подложени на терапия с плацебо или тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) в продължение на 24 седмици. Средният изходен брой на CD4 клетките е 427 клетки/ $\text{mm}^3$ , средната изходна плазмена HIV-1 РНК е 3,4  $\log_{10}$  копия/ml (78% от пациентите са имали вирусен товар от < 5000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение за HIV е 5,4 години. Изходен генотипен анализ на HIV изолати от 253 пациенти показва, че 94% от пациентите са имали HIV-1 резистентни мутации, свързани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, 58% са с мутации, свързани с протеазни инхибитори и 48% са с мутации, свързани с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

В седмица 24 премерената във времето средна промяна в изходните  $\log_{10}$  плазмени нива на HIV-1 РНК (DAVG24) е била -0,03  $\log_{10}$  копия/ml и -0,61  $\log_{10}$  копия/ml за пациентите на плацебо и тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) ( $p < 0,0001$ ). Статистически значима разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) се наблюдава при премерената във времето средна промяна в изходните нива на 24 седмица (DAVG24) при броя на CD4 (+13 клетки/ $\text{mm}^3$  за тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) спрямо -11 клетки/ $\text{mm}^3$  за плацебо,  $p$ -стойност = 0,0008). Антивирусният отговор към тенофовир дизопроксил фумарат е траен през 48-те седмици (DAVG48 е -0,57  $\log_{10}$  копия/ml, част от пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е съответно 41% и 18% ). 8 (2%) пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) са развили K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

В едно 144-седмично, двойносляпо, с активно контролирана фаза на изследване GS-99-907 е оценена ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) спрямо ставудин, когато се използва в комбинация с ламивудин и ефавиренц при



инфектирани възрастни пациенти, нелекувани с антиретровирусна терапия. Средният изходен брой на CD4 клетките е 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средната изходна плазмена HIV-1 РНК е 4,91 log<sub>10</sub> копия/ml, 19% от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18% са имали СПИН. Пациентите са разпределени по изходно ниво на HIV-1 РНК и брой на CD4. 43% от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39% са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

С анализ за намерение за лечение (като липсващите данни и превключванията на антиретровирусна терапия (АРТ) се считат за неуспех), процентът на пациенти с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml след 48 седмици на лечение е съответно 80% и 76 % в рамото на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат), в сравнение с 84% и 80% в рамото на ставудин. След 144 седмици, процентът на пациенти с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml е съответно 71% и 68% в рамото на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) рамо, в сравнение с 64% и 63% в рамото на ставудин.

Средната промяна от изходното ниво за HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките след 48 седмици на лечение е подобна при двете групи на лечение (-3.09 и -3.09 log<sub>10</sub> копия/ml; +169 и 167 клетки/mm<sup>3</sup> съответно в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) и тази на ставудин). След 144 седмици лечение, средната промяна от изходното ниво остава подобна в двете групи на лечение (-3.07 и -3.03 log<sub>10</sub> копия/ml; +263 и +283 клетки/mm<sup>3</sup> съответно в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) и тази на ставудин). Траен отговор на лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) е наблюдаван независимо от изходните нива на HIV-1 РНК и броя на CD4.

K65R мутацията се наблюдава при малко по-висок процент от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с активната контролна група (2,7% спрямо 0,7%). Резистентността към ефавиренц или ламивудин възниква или преди, или едновременно с развитието на K65R във всички случаи. Осем пациенти имат HIV, която експресира K65R в рамото на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат), като при седем от тях се случва през първите 48 седмици от лечението, а при последния - в седмица 96. Не се наблюдава друго K65R развитие до седмица 144. Един пациент в рамото на тенофовир дизопроксил (като фумарат) развива K70E заместване във вируса. Няма доказателства за други пътища на резистентност към тенофовир, както от генотипните, така и от фенотипните анализи.

#### *Данни, отнасящи се до ХБВ*

*ХБВ антивирусна активност in vitro:* In vitro антивирусната активност на тенофовир срещу ХБВ се оценява в клетъчната линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в интервала от 0,14 до 1,5 μmol/l, като стойностите на CC<sub>50</sub> (50% концентрация на цитотоксичност) са > 100 μmol/l.

*Резистентност:* Не са идентифицирани ХБВ мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат (вж. Клинична ефикасност и безопасност). В клетъчно базирани тестове, ХБВ щамове, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, показват чувствителност към тенофовир в границите от 0,7 до 3,4 пъти по-висока от тази на дивия тип вирус. ХБВ щамове, експресиращи rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V мутации, свързани с резистентност към ентекавир показват чувствителност към тенофовир в границите от 0,6 до 6,9 пъти по-висока от тази на дивия тип вирус. ХБВ щамове, експресиращи адефовир-свързани резистентни мутации rtA181V и rtN236T, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти по-голяма от дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC<sub>50</sub> 1,5 пъти по-големи от тези на дивия тип вирус.

#### Клинична ефикасност и безопасност



Доказването на ползата от тенофовир дизопроксил фумарат при компенсирани и декомпенсирани заболяване се основава на вирусологични, биохимични и серологични отговори при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В. Пациенти на терапия включват тези, които са нелекувани дотогава, лекуваните с ламивудин, вече лекуваните с адефовир дипивоксил и пациенти с ламивудин и/или адефовир дипивоксил мутации на резистентност на изходно ниво. Ползата също така е доказана на базата на хистологични отговори при компенсирани пациенти.

*Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване след 48 седмици на лечение (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите след 48 седмици в две рандомизирани, фаза 3, двойнослепи проучвания, сравняващи тенофовир дизопроксил фумарат 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-положителни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) HBeAg-отрицателни и HBeAb-положителни пациенти.

И в двете проучвания, тенофовир дизопроксил фумарат значително превъзхожда адефовир дипивоксил за първичната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като нива на ХБВ ДНК < 400 копия/ml и подобрене на некровъзпалителния резултат по Кнодел от поне 2 точки без влошаване на Кнодел фиброзата). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) също така е свързано със значително по-големи пропорции на пациенти с ХБВ ДНК < 400 копия/ml, в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. Двете лечения показват подобни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобрене на некро-възпалителния резултат по Кнодел от поне 2 точки без влошаване на Кнодел фиброзата) в 48 седмица (вж. Таблица 3 по-долу).

В проучване GS-US-174-0103, значително по-голяма част от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с групата на адефовир дипивоксил, са имали нормализирани нива на АЛАТ и постигат изчистване на HBsAg в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

**Таблица 3: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-отрицателни и HBeAg-положителни пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg-отрицателни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-положителни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b>				
Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Средна ХБВ ДНК редукция спрямо изходното ниво<sup>c</sup> (log<sub>10</sub> копия/ml)</b>	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
<b>ХБВ ДНК (%) &lt; 400 копия /ml (&lt; 69 МЕ/ml)</b>	93*	63	76*	13
<b>АЛАТ (%)</b>				





Нормализирани нива на АЛАТ <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b>				
Изчистване/сероконверсия на HBeAg	n/a	n/a	22/21	18/18
Изчистване/сероконверсия на HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Р-стойност в сравнение с адефовир дипивоксил < 0,05.

<sup>a</sup> Пълен отговор, дефиниран като нива на ХБВ ДНК < 400 копия/ml и подобрение на некръвзпалителния резултат по Кнодел от поне 2 точки без влошаване на Кнодел фиброзата.

<sup>b</sup> Подобрение на некръвзпалителния резултат по Кнодел от поне 2 точки без влошаване на Кнодел фиброзата.

<sup>c</sup> Средна промяна от изходното ниво на ХБВ ДНК само отразява разликата между изходната ХБВ ДНК и границата на откриване (LOD) при теста.

<sup>d</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на АЛАТ включва само пациенти с АЛАТ над ГН на изходното ниво.

n/a = не приложимо.

Тенофовир дизопроксил фумарат е съответно свързан със значително по-големи дялове от пациенти с неоткриваема ХБВ ДНК (< 169 копия/ml [ $< 29$  МЕ/ml]; границата на количественото определяне на Roche Cobas Taqman ХБВ анализа), в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%).

След обединението на проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат е сравним при пациенти, лекувани с нуклеозиди (n=51) с този при нелекувани с нуклеозиди (n=375), както и при пациенти с нормални нива на АЛАТ (n=21) и повишени нива на АЛАТ (n=405) спрямо изходното ниво. 49 от 51 лекувани с нуклеозиди пациенти са лекувани преди това с ламивудин. 73% от лекуваните с нуклеозиди и 69% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат пълен отговор на лечението; 90% от лекуваните с нуклеозиди и 88% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат подтискане на ХБВ ДНК < 400 копия/ml. Всички пациенти с нормални нива на АЛАТ в началото и 88% от пациентите с повишени нива АЛАТ в изходната точка постигат ХБВ ДНК подтискане до < 400 копия/ml.

*Отит след 48 седмици на лечение (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, след получаване на двойносляпо лечение в продължение на 48 седмици (или тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат), или адефовир дипивоксил 10 mg), пациентите са преминали без прекъсване към лечението в открита фаза с тенофовир дизопроксил фумарат. Съответно 77% и 61% от пациентите в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 продължават проучването до достигане на 384 седмици. При продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат, вирусната супресия, биохимичните и серологичните отговори се запазват в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 (вж. Таблицы 4 и 5 по-долу).

**Таблица 4: Параметри за ефикасност при компенсирани HBeAg-отрицателни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 от отворената фаза на лечението**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg-отрицателни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n=250					Адефовир дипивоксил 10 mg прехвърляне на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n=125						
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>e</sup>	240 <sup>f</sup>	288 <sup>g</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>n</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>k</sup>	384 <sup>l</sup>



<b>ХБВ ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 МЕ/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>АЛАТ (%)</b> Нормализирани нива на АЛАТ <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Изчистване/серо конверсия на HBeAg	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Изчистване/серо конверсия на HBsAg	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE Анализ) - Пациентите, които са прекъснали проучването по всяко време преди 384-а седмица поради крайна точка, определена от протокол, както и тези, завършили седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 48-седмично отворено проучване.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>d</sup> Популацията използвана за анализ на нормализирането на нивата на АЛАТ включва само пациенти със стойности на АЛАТ над ГГН на изходно ниво.

<sup>e</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 96 седмици отворено проучване.

<sup>f</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>g</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 144 седмици отворено проучване.

<sup>h</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>i</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 192 седмици отворено проучване.

<sup>j</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>k</sup> Един пациент в тази група е станал HBsAg-отрицателен за първи път при посещението в седмица 240 и е продължил участието си в проучването до момента на прекъсване на събирането на данни. Въпреки това, изчистването на HBsAg при пациента в крайна сметка беше потвърдено по време на последвало посещение.

<sup>l</sup> 48 седмици двойносляпо тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 240 седмици отворено.

<sup>m</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>n</sup> представените цифри са кумулативни проценти въз основа на Каплан-Майер анализ на данните с изключение на тези, събрани след добавянето на емтрицитабин към откритата фаза с тенофовир дизопроксил фумарат (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 336 седмици отворено проучване.

<sup>p</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворени с тенофовир дизопроксил фумарат.

n/a = не приложимо.

**Таблица 5: Параметри за ефикасност при компенсирани HBeAg-положителни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 от отворената фаза на лечението**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0103 (HBeAg-положителни)						Адефовир дипивоксил 10 mg прехвърляне на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 90					
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 176											
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>ХБВ ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 МЕ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61



<b>АЛАТ (%)</b>												
Нормализирани нива на АЛАТ <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b>												
Изчистване/серо конверсия на HBeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Изчистване/серо конверсия на HBsAg	5/ 4	8/ 6 <sup>e</sup>	11/ 8 <sup>e</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>e</sup>	8/ 7 <sup>e</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE Анализ) - Пациентите, които са прекъснали проучването по всяко време преди 384-а седмица поради крайна точка, определена от протокол, както и тези, завършили седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 48-седмично отворено проучване.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>d</sup> Популацията използвана за анализ на нормализирането на нивата на АЛАТ включва само пациенти със стойности на АЛАТ над ГГН на изходно ниво.

<sup>e</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 96 седмици отворено проучване.

<sup>f</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>g</sup> представените цифри са кумулативни проценти въз основа на Каплан-Майер анализ на данните, включително тези, събрани след добавянето на емтрицитабин към откритата фаза с тенофовир дизопроксил фумарат (КМ-ИТТ).

<sup>h</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 144 седмици отворено проучване.

<sup>i</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>j</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 192 седмици отворено проучване.

<sup>k</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>l</sup> представените цифри са кумулативни проценти въз основа на Каплан-Майер анализ на данните с изключение на тези, събрани след добавянето на емтрицитабин към откритата фаза с тенофовир дизопроксил фумарат (КМ-TDF).

<sup>m</sup> 48 седмици двойносляпо тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 240 седмици отворено.

<sup>n</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.


<sup>o</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 336 седмици отворено проучване.

<sup>p</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворени с тенофовир дизопроксил фумарат.

Сдвоени изходни и тези от седмица 240 данни от чернодробните биопсии са на разположение за 331/489 пациенти, които остават в проучванията 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 в началото и 99% (93/94) от тези с цироза в началото или нямат промяна или имат подобрене на фиброзата (Ishak фиброзен резултат). От 94 пациенти с цироза на изходно ниво (Ishak фиброзен резултат 5-6), 26% (24) са получили никаква промяна в Ishak фиброзния резултат, а 72% (68) са имали регресия на цирозата до седмица 240 с намаляване на Ishak фиброзния резултат с най-малко 2 точки.

**Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg-отрицателни и HBeAg-положителни пациенти, в седмица 240, в сравнение с изходното ниво**

Проучване 174-0102 (HBeAg-отрицателни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-положителни)	
Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат)	Адефовир дипивоксил 10 mg прехвърляне на	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат)	Адефовир дипивоксил 10 mg прехвърляне на



	n = 250 <sup>c</sup>	тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 125 <sup>d</sup>	n = 176 <sup>c</sup>	тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) n = 90 <sup>d</sup>
Хистологичен отговор <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Популацията, използва за анализ на хистологията, включва само пациенти с налични данни от чернодробната биопсия (Липсващи = Изключени) в седмица 240. Отговор след добавяне на емтрицитабин е изключен (общо 17 пациента в двете проучвания).

<sup>b</sup> Подобрене на некроевъзпалителния резултат по Кнодел от поне 2 точки без влошаване на Кнодел фиброзата.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо с тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от 192 седмици отворено проучване.

<sup>d</sup> 48 седмици двойносляпо с адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворено с тенофовир дизопроксил фумарат.

#### *Опит при пациенти с HIV-коинфекция и предишен опит с ламивудин*

В едно рандомизирано, 48-седмично, двойносляпо, контролирано проучване на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, предварително лекувани с ламивудин (Проучване ACTG 5127), средните серумни нива на ХБВ ДНК в изходното ниво при пациенти, рандомизирани в групата на тенофовир са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n=27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) е свързано със средна промяна в серумните нива на ХБВ ДНК спрямо изходното ниво от -5.74 log<sub>10</sub> копия/ml (n=18), при пациенти, за които е имало 48-седмични данни. В допълнение, 61% от пациентите са имали нормални нива на АЛАТ в седмица 48.

#### *Опит при пациенти с продължаваща вирусна репликация (Проучване GS-US-174-0106)*

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) или тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) плюс 200 mg емтрицитабин са били оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване (Проучване GS-US-174-0106), при HBeAg-положителни и HBeAg-отрицателни възрастни пациенти, които са имали устойчива виремия (ХБВ ДНК ≥ 1000 копия/ml) докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. В началото на проучването, 57% от групата на пациентите, рандомизирани на тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с 60% от групата на пациентите рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат, преди това са били лекувани с ламивудин. Най-общо, в седмица 24, лечението с тенофовир дизопроксил фумарат довежда при 66% (35/53) от пациентите до ХБВ ДНК < 400 копия/ml (< 69 ME/ml) в сравнение с 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (p = 0,672). В допълнение, 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат имат неоткриваема ХБВ ДНК (< 169 копия/ml [ $< 29$  ME/ml]); границата на количествено определяне на теста на Roche Cobas TaqMan за ХБВ в сравнение с 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (p = 0,504). Сравненията между групите на лечение след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможност да засилят лечение с преминаване към открита фаза с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на съотношението полза/риск на двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат при ХБВ моноинфектирани пациенти.

#### *Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване в седмица 48 (Проучване GS-US-174-0108)*

Проучване GS-US-174-0108 е рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат (n=45) емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (n=45) и ентекавир (n=22), при декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, пациентите имат среден резултат от СРТ скор 7,2, средна ХБВ ДНК от 5,19 log<sub>10</sub> копия/ml и средна стойност на серумен АЛАТ от 61 U/L в изходно ниво. 42% (19/45) от пациентите са имали най-малко 6 месечен опит с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са



имали предишен опит с адефовир дипивоксил опит и 9 от 45 пациенти (20%) са имали ламивудин и/или адефовир дипивоксил мутации на резистентност в изходното ниво. Първичните крайни точки за безопасност са прекъсване на лечението поради нежелана реакция и потвърдено повишаване на серумния креатинин  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърден серумен фосфат от  $< 2$  mg/dl.

При пациенти с СРТ резултати  $\leq 9$ , 74% (29/39) при тенофовир дизопроксил фумарат, и 94% (33/35) при емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат, групите на лечение постигат ХБВ ДНК  $< 400$  копия/ml след 48 седмици на лечение.

Като цяло, данните получени от това проучване са твърде ограничени, за да се направят някакви категорични заключения на сравнението на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. Таблица 7 по-долу).

**Таблица 7: Параметри на безопасност и ефикасност при декомпенсирани пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/ тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22
Неуспех при поносимостта (трайно преустановяване на проучването на медикамента поради внезапно появили се НР) n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5$ mg/dl от изходното ниво или потвърден серумен фосфат от $< 2$ mg/dl n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ХБВ ДНК n (%) $< 400$ копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
АЛАТ n (%) Нормални нива на АЛАТ	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
$\geq 2$ точки намаляване на СРТ скор спрямо изходното ниво n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)



Средна промяна спрямо изходното ниво на СРТ скор	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна спрямо изходното ниво на MELD скор	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-стойност сравняваща комбинираните тенофовир съдържащи рамена спрямо рамото с ентекавир = 0,622.

<sup>b</sup> p-стойност сравняваща комбинираните тенофовир съдържащи рамена спрямо рамото с ентекавир = 1,000.

#### Опит след 48-а седмица в проучването GS-US-174-0108

С използването на анализ на принципа незавършил/превключил = неуспех, 50% (21/42) от пациентите, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат, 76% (28/37) от пациентите, получаващи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат и 52% (11/21) от пациентите, получаващи ентекавир, постигат ХБВ ДНК < 400 копия/ml в седмица 168.

#### Опит при пациенти с резистентен на ламивудин ХБВ в седмица 240 (Проучване GS-US-174-0121)

Ефикасността и безопасността на 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат) се оценява в рандомизирано, двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg-положителни и HBeAg-отрицателни пациенти (n=280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (ХБВ ДНК  $\geq$  1000 ME/ml) и генотипни данни за резистентност на ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само пет пациента са имали адефовир-свързани мутации за резистентност в изходно ниво. 141 и 139 възрастни пациенти са рандомизирани на лечение съответно с тенофовир дизопроксил фумарат и с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат.

Изходните демографски данни са сходни между двете рамена на лечение: В изходното ниво, 52,5% от пациентите са HBeAg-отрицателни, 47,5% са HBeAg-положителни, като съответно средното ниво на ХБВ ДНК е 6,5 log<sub>10</sub> копия/ml, а средната стойност на АЛАТ е 79 U/l.

След 240 седмици на лечение, 117 от 141 пациенти (83%) рандомизирани на тенофовир дизопроксил фумарат са имали ХБВ ДНК < 400 копия/ml и 51 от 79 пациенти (65%) са имали нормализиране на нивата на АЛАТ. След 240 седмици лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат, 115 от 139 пациенти (83%) са с ХБВ ДНК < 400 копия/ml и 59 от 83 пациенти (71%) са имали нормализиране на АЛАТ. Сред HBeAg-положителните пациенти, рандомизирани на тенофовир дизопроксил фумарат, 16 от 65 пациенти (25%) са се изчистили от HBeAg и 8 от 65 пациенти (12%) са имали анти-HBe сероконверсия в седмица 240. При HBeAg-положителните пациенти, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат, 13 от 68 пациенти (19%) са се изчистили от HBeAg, и 7 от 68 пациенти (10%) са имали анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Двама пациенти, рандомизирани за тенофовир дизопроксил фумарат са се изчистили от HBsAg до седмица 240, но са без сероконверсия за анти-HBs. Пет от рандомизираните пациенти на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат са се изчистили от HBsAg, като 2 от тези 5 са имали сероконверсия за анти-HBs.

#### Клинична резистентност

426 HBeAg-отрицателни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg-положителни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, първоначално рандомизирани на двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил фумарат и след това включени в отворена фаза на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, са оценени за генотипни промени в ХБВ полимераза спрямо изходното ниво. Генотипни оценки, извършени на всички пациенти с ХБВ ДНК > 400 копия/ml в седмици 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2), които са на монотерапия с тенофовир дизопроксил фумарат, показват, че не са възникнали мутации свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат.

215 HBeAg-отрицателни (GS-US-174-0102, n = 125) и HBeAg-положителни (GS-US-174-0103, n = 90) пациенти, първоначално рандомизирани на двойносляпо лечение с адефовир дизопроксил



и след това преминали в отворена фаза на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, са оценени за генотипни промени в ХБВ полимераза спрямо изходното ниво. Генотипните оценки, извършени на всички пациенти с ХБВ ДНК > 400 копия/ml в седмици 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2), които са на монотерапия с тенофовир дизопроксил фумарат показват, че не са възникнали мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат.

В проучването GS-US-174-0108, 45 пациенти (включително 9 пациенти с ламивудин и/или адефовир дипивоксил мутации на резистентност на изходно ниво), са получили тенофовир дизопроксил фумарат в продължение на до 168 седмици.

Генотипни данни от сдвоени от изходното ниво и по време на лечението ХБВ изолати са на разположение за 6/8 пациенти с ХБВ ДНК > 400 копия/ml в седмица 48. В тези изолати, не са установени аминокиселинни замествания, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат. При 5 пациента от рамото на тенофовир дизопроксил фумарат е проведен генотипен анализ след седмица 48. Не са открити аминокиселинни замествания, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат при който и да е пациент.

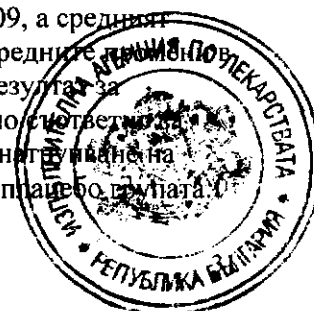
В проучването GS-US-174-0121, 141 пациенти с резистентни към ламивудин замествания на изходно ниво, са получили тенофовир дизопроксил фумарат за до 240 седмици. Общо е имало 4 пациенти, при които е наблюдаван виремичен епизод (ХБВ ДНК > 400 копия/ml) при последният им прием на тенофовир дизопроксил фумарат. Сред тях, данни за последователност от сдвоените в началото и по време на лечението ХБВ изолати са на разположение за 2 от 4 пациенти. Не са открити аминокиселинни замествания, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат при тези изолати.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115), 52 пациенти (включително 6 пациенти с резистентни към ламивудин мутации на изходно ниво) първоначално получили на сляпо тенофовир дизопроксил фумарат за до 72 седмици и след това 51/52 пациенти преминали към отворена фаза с тенофовир дизопроксил фумарат (TDF-TDF група). Генотипни оценки се направени на всички пациенти в рамките на тази група с ХБВ ДНК > 400 копия/ml в седмица 48 (n = 6), седмица 72 (n = 5), седмица 96 (n = 4), седмица 144 (n = 2) и седмица 192 (n = 3). Петдесет и четири пациенти (включително 2 пациенти с резистентни към ламивудин мутации на изходно ниво) първоначално получили на сляпо лечение с плацебо в продължение на 72 седмици, като 52/54 пациенти са продължили с тенофовир дизопроксил фумарат (PLB-TDF група). Генотипни оценки са направени на всички пациенти в рамките на тази група с ХБВ ДНК > 400 копия/ml в седмица 96 (n = 17), в седмица 144 (n = 7) и в седмица 192 (n = 8). Не са открити аминокиселинни замествания, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат при тези изолати.

#### Педиатрична популация

**HIV-1:** В Проучване GS-US-104-0321, 87 заразени с HIV-1 вече лекувани пациенти от 12 до 18 години са били лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат (n=45) или плацебо (n=42) в комбинация с оптимизиран фонов режим (OBR) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването, ползата от лечението с тенофовир дизопроксил фумарат спрямо плацебо не е доказана въз основа на плазмените нива на HIV-1 РНК на 24-та седмица. Очаква се, обаче, да има полза за популацията на юношите на базата на екстраполация на данните при възрастни и сравнителните фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

При пациенти, които са получили лечение с тенофовир дизопроксил фумарат или плацебо, средният КМП Z-резултат за лумбалните прешлени е съответно -1,004 и -0,809, а средният КМП Z-резултат за цяло тяло е съответно -0,866 и -0,584, на изходно ниво. Средните КМП Z-резултати за лумбалните прешлени и -0,215 и -0,165 средният КМП Z-резултат за цяло тяло съответно за тенофовир дизопроксил фумарат и плацебо групите. Равнището на средното натоварване на КМП е по-малко при тенофовир дизопроксил фумарат групата в сравнение с плацебо групата.



На седмица 48, шест юноши в групата на тенофовир дизопроксил фумарат и един юноша в плацебо групата са имали значителна загуба на КМП в лумбалните прешлени (определено като загуба > 4%). Сред 28 пациенти, получаващи 96 седмици лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, КМП Z-резултати намаляват с -0,341 за лумбалните прешлени и -0.458 за цялото тяло.

В проучването GS-US-104-0352, 97 пациенти, лекувани от 2 до 12 годишна възраст със стабилно, вирусно потискане при ставудин- или зидовудин-съдържащи схеми, са рандомизирани или да заменят ставудин или зидовудин с тенофовир дизопроксил фумарат (n = 48), или да продължат първоначалния си режим (n = 49) за 48 седмици. В седмица 48, 83% от пациентите в групата, лекувана с тенофовир дизопроксил фумарат и 92% от пациентите от групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали концентрация на HIV-1 РНК < 400 копия/ml. Разликата в дела на пациентите, които запазват < 400 копия/ml в седмица 48, се влияе главно от по-големия брой на прекъсване при групата на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат. Когато се изключат липсващите данни, 91% от пациентите в тенофовир дизопроксил фумарат третиранията група и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или лечение зидовудин са имали концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml в седмица 48.

При педиатрични пациенти са били докладвани редуции на КМП. При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил фумарат, или ставудин или зидовудин, средният КМП Z-резултат за лумбалните прешлени е съответно -1,034 и -0,498, а средният КМП Z-резултат за цяло тяло е съответно -0,471 и -0,386 на изходно ниво. Средните промени в седмица 48 (край на рандомизираната фаза) са 0,032 и 0,087 в КМП Z-резултата за лумбалните прешлени и -0,184 и -0,027 в КМП Z-резултата на цяло тяло съответно за групата на тенофовир дизопроксил фумарат и тази на ставудин или зидовудин. Средният процент на натрупване на кост в лумбалните прешлени в седмица 48 е подобен при групата на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат и при тази на лечение със ставудин или зидовудин. Натрупването на кост в цялото тяло е по-малко в групата, третирана с тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с групата на лечение със ставудин или зидовудин. Един пациент от групата на тенофовир дизопроксил фумарат е имал значителна (> 4%) загуба на КМП в лумбалните прешлени в седмица 48, като групата, лекувана със ставудин или зидовудин не е имало такива пациенти. КМП Z-резултатите намаляват с -0,012 за лумбалните прешлени и с -0,338 за цялото тяло при 64 пациента, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат в продължение на 96 седмици. КМП Z-резултатите не са коригирани за височина и тегло.

В проучването GS-US-104-0352, 4 от 89 педиатрични пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат, са преустановили терапия поради нежелани реакции, съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия (средна експозиция на тенофовир дизопроксил фумарат от 104 седмици).

*Хроничен хепатит В:* В проучването GS-US-174-0115, 106 HBeAg-отрицателни и HBeAg-положителни пациенти на възраст от 12 до 18 години с хронична ХБВ инфекция [ХБВ ДНК  $\geq$  105 копия/ml, повишена серумна стойност на АЛАТ ( $\geq$  2 x ULN) или анамнеза за повишени серумни нива на АЛАТ в последните 24 месеца] са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n = 52) или с плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици. Пациентите трябва да не са нелекувани на тенофовир дизопроксил фумарат, но може да са получавали интерферон базирани схеми (> 6 месеца преди скрининга) или друг не-тенофовир дизопроксил фумарат-съдържаща орална анти-ХБВ нуклеозидна/нуклеотидна терапия (> 16 седмици преди скрининга). В 72 седмица, като цяло 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат и 0% (0/54) от пациентите в плацебо групата са имали ХБВ ДНК < 400 копия/ml. 74% (26/35) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил фумарат са нормализирали нивата на АЛАТ в седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат е сравним при нелекуваните с нуклеоз(т)идни (n = 20) и вече лекуваните с нуклеоз(т)идни (n = 12) пациенти включително пациенти, резистентни на ламивудин (n = 6). 95% от нелекувани с нуклеоз(т)идни пациенти, 84% от лекуваните с нуклеоз(т)идни, и 83% от пациентите, резистентни на





ламивудин постигат ХБВ ДНК < 400 копия/ml в седмица 72. 31 от 32 пациенти с опит от лечение с нуклеоз(т)идни пациенти са имали предишен опит и с ламивудин. В седмица 72, 96% (27/28) от имуно-активните пациенти (ХБВ ДНК  $\geq$  105 копия/ml, серумен АЛАТ > 1,5 x ULN) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат и 0% (0/32) от пациентите в плацебо групата са имали ХБВ ДНК < 400 копия/ml. 75% (21/28) от имуно-активните пациенти в тенофовир дизопроксил фумарат групата има нормална стойност на АЛАТ на 72 седмица в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

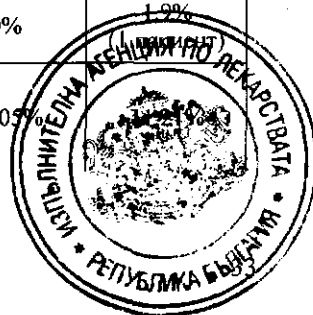
След 72 седмици на сляпо, рандомизирано лечение, всеки пациент е можел да премине към открита фаза на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат до седмица 192. След седмица 72, вирусната супресия се поддържа за тези, които са получавали в двойносляпата фаза до 72 седмица на тенофовир дизопроксил фумарат, последвано от отворена фаза на тенофовир дизопроксил фумарат (TDF-TDF група): 86,5% (45/52) от пациентите в групата на TDF-TDF са имали ХБВ ДНК < 400 копия/ml в седмица 192. Сред пациентите, които са получавали плацебо по време на двойносляпата фаза, делът на пациентите с ХБВ ДНК < 400 копия/ml рязко се повишава, след като започва лечението в отворена фаза с TDF (PLB-TDF група): 74,1% (40/54) от пациентите в PLB-TDF групата са имали ХБВ ДНК < 400 копия/ml в седмица 192.

Процентът на пациенти с нормализирани стойности на АЛАТ в 192-ра седмица в групата на TDF-TDF е 75,8% (25/33) сред тези, които са HBeAg-положителни в изходното ниво, и 100,0% (2 от 2 пациента) сред тези, които са HBeAg-отрицателни в изходното ниво. Подобни проценти от пациентите в групите TDF-TDF и PLB-TDF (37,5% и 41,7%, съответно) са имали сероконверсия за анти-HBe до седмица 192.

Данните от проучване GS-US-174-0115 върху костната минерална плътност са обобщени в Таблица 8:

**Таблица 8: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво, в седмици 72 и 192**

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) КМП Z-резултат за лумбални прешлени <sup>a</sup>	-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 от изходното ниво на КМП Z-резултат за лумбални прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Среден (SD) КМП Z-резултат за цяло тяло <sup>a</sup>	-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 от изходното ниво на КМП Z-резултат за цяло тяло <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
КМП на лумбални прешлени с най-малко 6% понижение <sup>b</sup>	NA	NA	1,9% (1 пациент)	0%	3,8% (2 пациенти)	3,7% (2 пациенти)
КМП на цяло тяло с най-малко 6% понижение <sup>b</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9%
Среден % на повишаване на КМП на лумбални прешлени	NA	NA	5,14%	8,08%	10,0%	1,9%



Среден % на повишаване на КМП за цяло тяло	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%
--	----	----	-------	-------	-------	-------

NA = не е приложимо

<sup>a</sup> КМП Z-резултатите не са коригирани по височина и тегло

<sup>b</sup> Първична крайна точка на безопасността в седмица 72

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тенофовир дизопроксил фумарат 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 фумарат е водоразтворим естерен прекурсор, който бързо се превръща *in vivo* в тенофовир и формалдехид.

Тенофовир се превръща вътреклетъчно в тенофовир монофосфат и в активния компонент тенофовир дифосфат.

### Абсорбция

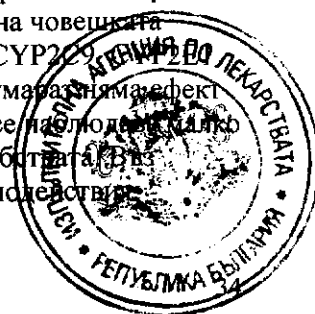
След перорално приложение на тенофовир дизопроксил фумарат на HIV инфектирани пациенти, тенофовир дизопроксил фумарат се абсорбира бързо и се превръща в тенофовир. Прилагането на многократни дози тенофовир дизопроксил фумарат с храна при HIV инфектирани пациенти води до средни (% CV) стойности на C<sub>max</sub>, AUC и C<sub>min</sub> на тенофовир от съответно 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·h/ml и 64,4 (39,4%) ng/ml. Максимални концентрации на тенофовир се наблюдават в серума в рамките на един час от дозиране на гладно и в рамките на два часа, когато се приема с храна. Пероралната бионаличност на тенофовир от тенофовир дизопроксил фумарат на гладно е около 25%. Приложението на тенофовир дизопроксил фумарат с богата на мазнини храна увеличава пероралната бионаличност, с повишаване на AUC на тенофовир с приблизително 40% и C<sub>max</sub> с около 14%. След първата доза тенофовир дизопроксил фумарат при нахранени пациенти, средната C<sub>max</sub> в серума варира в рамките на 213-375 ng/ml. Въпреки това, прилагането на тенофовир дизопроксил фумарат с лека храна, не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир.

### Разпределение

След интравенозно приложение, равновесното състояние на обема на разпределение на тенофовир се оценява на около 800 ml/kg. След перорално приложение на тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир се разпределя в повечето тъкани, като най-високи са концентрациите в бъбреците, черния дроб и съдържанието на червата (предклинични проучвания). *In vitro* свързването на тенофовир с плазмените или серумните протеини е по-малко съответно със 0,7 и 7,2% над диапазона на концентрация на тенофовир от 0,01 до 25 µg/ml.

### Биотрансформация

*In vitro* проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил фумарат, нито тенофовир са субстрати на CYP450 ензимите. Освен това, при концентрации значително по-високи (приблизително 300 пъти) в сравнение с тези, наблюдавани *in vivo*, тенофовир не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, медиран от някоя от основните изоформи на човешката CYP450 участващи в лекарствената биотрансформация (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 или CYP1A1/2). При концентрация от 100 µmol/l, тенофовир дизопроксил фумарат няма ефект върху никоя от изоформите на CYP450, с изключение на CYP1A1/2, където се наблюдава намаление (6%), но статистически значимо намаляване на метаболизма на CYP1A1/2 субстрата. Въз основа на тези данни, е малко вероятно да се изявят клинично значими взаимодействия.



включващи тенофовир дизопроксил фумарат и лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP450.

#### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците както чрез филтрация, така и чрез активна тубулна транспортна система, като приблизително 70-80% от дозата се отделя непроменена в урината след интравенозно приложение. Общият клирънс е оценява на около 230 ml/h/kg (приблизително 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (приблизително 210 ml/min), което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е важна част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение, терминалният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа.

Изследвания са установили, че пътят на активна тубулна секреция на тенофовир е инфлукс в проксималната тубулна клетка на човешки органични анионни транспортери (HOAt) 1 и 3 и ефлукс в урината от мултирезистентния протеин 4 (MRP 4).

#### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата на тенофовир дизопроксил фумарат в дозовия интервал от 75 до 600 mg и не е била повлияна от многократното приложение на всяко ниво на дозата.

#### Възраст

Не са правени фармакокинетични проучвания при пациенти в напреднала възраст (над 65 годишна възраст).

#### Пол

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

#### Етнос

Фармакокинетиката не е изследвана специално при различни етнически групи.

#### Педиатрична популация

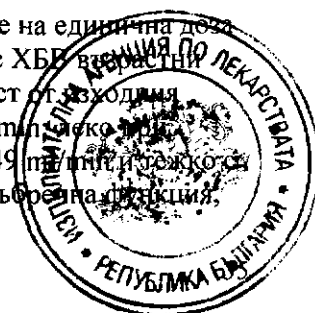
*HIV-1:* Фармакокинетика на тенофовир в равновесно състояние е била оценена при 8 HIV-1 инфектирани юноши (на възраст от 12 до 18 години) с телесно тегло  $\geq 35$  kg. Средните стойности ( $\pm$  SD) на C<sub>max</sub> и на AUC<sub>tau</sub> са съответно  $0,38 \pm 0,13$   $\mu$ g/ml и  $3,39 \pm 1,22$   $\mu$ g·h/ml. Тенофовир експозицията, постигната при юноши получаващи перорални дневни дози от тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) е подобна на тези, постигнати при възрастни, получаващи веднъж дневно дози тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат).

*Хроничен хепатит В:* Равновесната експозиция на тенофовир при юноши, заразени с ХБВ (12 до 18 години), които перорална дневна доза от тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат), е подобна на експозициите, постигнати при възрастни пациенти, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат).

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с 245 mg таблетки тенофовир дизопроксил (като фумарат) при деца под 12 години или с бъбречно увреждане.

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са определени след прилагане на единична доза от тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 неинфектирани нито с HIV, нито с ХБВ възрастни пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl) (нормална бъбречна функция при CrCl  $> 80$  ml/min; леко увреждане с креатининов клирънс = 50-79 ml/min; умерено с креатининов клирънс = 30-49 ml/min; тежко с креатининов клирънс = 10-29 ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция,



средната експозиция на (% CV) тенофовир увеличава от 2185 (12%) ng·h/ml при пациенти с CrCl > 80 ml/min до съответно 3064 (30%) ng·h/ml, 6009 (42%) ng·h/ml и 15 985 (45%) ng·h/ml при пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност. Препоръките за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане, с повишен интервал на дозиране, се очакват да доведат до високи пикови плазмени концентрации и по-ниски нива на  $C_{min}$  при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Клиничните последици от това са неизвестни.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (CrCl < 10 ml/min), изискващо хемодиализа, концентрации на тенофовир се повишават значително между диализите в продължение на 48 часа, като достигат средна  $C_{max}$  от 1032 ng/ml и средна  $AUC_{0-48h}$  от 42 857 ng·h/ml.

Препоръчва се, дозовият интервал на тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) да бъде модифициран при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при пациенти, които вече имат ESRD и изискват диализа (вж. раздел 4.2).

Фармакокинетиката на тенофовир при пациенти, които не са на хемодиализа с креатининов клирънс < 10 ml/min и при пациенти с ESRD, лекувани с перитонеална или други форми на диализа, не е изследвана.

Фармакокинетиката на тенофовир при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане не е проучвана. Няма данни, за да могат да се направят препоръки за дозиране (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Чернодробно увреждане

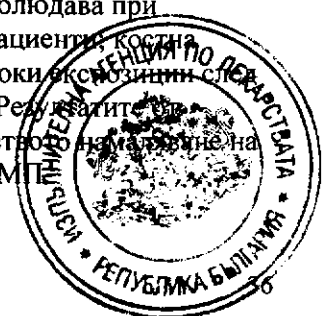
Еднократна доза от 245 mg тенофовир дизопроксил е приложена при неинфектирани нито с HIV, нито с ХБВ възрастни пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, определени съгласно Child-Pugh-Turcotte (CPT) класификацията. Фармакокинетика на тенофовир не се променя значително при пациенти с чернодробно увреждане, което предполага, че не е необходима корекция на дозата при тези пациенти. Средната (% CV) тенофовир  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  стойности при здрави индивиди са съответно 223 (34,8%) ng/ml и 2050 (50,8%) ng·h/ml, в сравнение с 289 (46,0%) ng/ml и 2310 (43,5%) ng·h/ml при пациенти с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8%) ng/ml и 2740 (44,0%) ng·h/ml при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Вътреклетъчна фармакокинетика

В непроделириращи човешки периферни кръвни мононуклеарни клетки (ПКМК) е установено, че полуживотът на тенофовир дифосфат е приблизително около 50 часа, докато полуживотът във фитохемаглутинин-стимулирани ПКМК е установен, че е приблизително 10 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хората. Резултатите при проучвания за токсичност с многократно дозиране при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция по-големи от или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват бъбречна и костна токсичност и понижаване на серумната концентрация на фосфат. Костната токсичност е диагностицирана като остеомаляция (маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (плъхове и кучета). Костната токсичност при млади възрастни плъхове и кучета се наблюдава при експозиции  $\geq 5$  пъти по-големи от експозицията при деца или възрастни пациенти, костна токсичност се наблюдава при млади инфектирани маймуни при много високи експозиции след подкожно дозиране ( $\geq 40$  пъти по-голяма от експозицията при пациенти). Резултатите от изследванията с плъхове и маймуни показват, че е имало свързано с вещество намаление на чревната абсорбция на фосфат с възможност за вторично намаляване на КМП.



Проучвания за генотоксичност показват положителни резултати в *in vitro* тест с миши лимфом, противоречиви резултати в един от шамовете, използвани в теста на Ames и слабо положителни резултати при UDS тест в първични хепатоцити на плъх. Въпреки това, той е отрицателен в *in vivo* тест на микроядра от миши костен мозък.

Оралните проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки показаха само ниска честота на дуоденални тумори при изключително високи дози при мишки. Малко вероятно е, тези тумори могат да имат значение при хора.

Репродуктивни изследвания при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или феталните параметри. Въпреки това, тенофовир дизопроксил фумарат понижава индекса на жизнеспособност и теглото на малките в пери- и постнатални изследвания за токсичност при токсични за майката дози.

Активното вещество тенофовир дизопроксил фумарат и основните продукти от трансформацията му са устойчиви в околната среда.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат  
Микрокристална целулоза  
Прежелатинизирано нишесте (царевично)

#### *Филмово покритие*

Хипромелоза (тип 2910)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E 171)  
Триацетин  
Индиго кармин алуминиев лак (E 132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/ОРА/Алуминий/PVC блистери.  
Видове опаковки: 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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Полша

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20170249

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

Дата на първо разрешаване: 04.08.2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

