

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20240017

Разрешение №

BG/MA/MP - 64378 16-01-2024

Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир Зентива 245 mg филмирани таблетки
Tenofovir Zentiva 245 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат) as 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate)).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат. Всяка таблетка съдържа 214 mg лактоза монохидрат и 3,241 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлосини, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1

Тенофовир Зентива, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1.

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

Тенофовир Зентива също така е показан и за лечение на инфектирани с HIV-1 юноши на възраст от 12 до < 18 години, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) или токсичност.

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

Инфекция с хепатит В

Тенофовир Зентива е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:



- компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).
- доказано резистентен към ламивудин вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Тенофовир Зентива е показан за лечение на хроничен хепатит В при юноши на възраст от 12 до < 18 години с:

- компенсирано чернодробно заболяване и доказано имунологично активно заболяване, т.е. активна вирусна репликация и трайно повишени серумни нива на ALT или хистологично доказани данни за умерено до тежко възпаление и/или фиброза. По отношение на решението за започване на лечение при педиатрични пациенти вижте точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

HIV-1 и хроничен хепатит В

Възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години и тегло ≥ 35 kg

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

Решението за лечение на педиатрични пациенти (юноши) трябва да се основава на внимателна преценка на индивидуалните нужди на пациента и да е съгласно настоящите насоки за лечение на деца, включително и на значението на хистологичните данни на изходно ниво. Ползите от дългосрочната вирусологична супресия при продължителна терапия трябва да се преценят спрямо риска от продължително лечение, включително появата на резистентен хепатит В вирус и неопределеността по отношение на дългосрочното въздействие на токсичността за костите и бъбреците (вж. точка 4.4).

Серумните нива на ALT трябва да са трайно повишени в продължение на поне 6 месеца преди лечение на педиатрични пациенти с компенсирано чернодробно заболяване поради HBeAg-позитивен хроничен хепатит В и в продължение на поне 12 месеца при пациенти с HBeAg-негативно заболяване.

Продължителност на терапията при възрастни и юноши с хроничен хепатит В

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

- при HBeAg положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 12 месеца след като се потвърди HBe сероконверсия (липса на HBeAg и на HBV ДНК с установяване на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях поне 3-6 месеца) или до HBs сероконверсия или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението серумните нива на ALT и HBV ДНК трябва да се проследяват редовно, с цел откриване на късен вирусологичен рецидив.



- при HBeAg негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. Прекратяване на лечението може да се обмисли и след постигане на стабилна вирусологична супресия (т.е. в продължение на поне 3 години), при условие че серумните нива на ALT и HBV ДНК се проследяват редовно след прекратяване на лечението с цел откриване на късен вирусологичен рецидив. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

При възрастни пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението.

Педиатрична популация

Намалени дози на тенофовир (активното вещество на Тенофовир Зентива) се използват и за лечение на HIV-1 инфекция и хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години. Тъй като Тенофовир Зентива се предлага единствено като 245 mg филмирани таблетки, той не е подходящ за употреба при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години. Може да се провери за наличието на други подходящи дозировки.

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

Пропусната доза

Ако пациент пропусне една доза Тенофовир Зентива в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Тенофовир Зентива с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Тенофовир Зентива 245 с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Възрастни

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

Намалена дневна доза тенофовир дизопроксил се препоръчва при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти на хемодиализа. Тенофовир Зентива 245 mg филмирани таблетки се предлага единствено като 245 mg филмирани таблетки. Може да се провери за наличието и на други подходящи дозировки на пазара.



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

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

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

Ако не е възможно да се приложи по-малка доза, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки.

Прилагането на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва въз основа на моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при HIV-отрицателни и неинфектирани с HBV участници с различни степени на бъбречно увреждане, вкл. краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ хемодиализа, но не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

При този лекарствен продукт не може да се прилагат подходящи адаптирания на дозата поради липсата на таблетки с различна дозировка и следователно употребата му при тази група пациенти не се препоръчва. Ако липсва алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки, както следва:

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

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

Тези адаптирания на интервала на прилагане не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият интервал на прилагане на Тенофовир Зентива не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

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

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

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

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

Начин на приложение

Тенофовир Зентива 245 mg филмирани таблетки трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.



По изключение, при пациенти със затруднения в преглъщането, Тенофовир Зентива може да се прилага след разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

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

HIV-1

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусно лечение значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да бъде изключен. Трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на предаване на инфекцията в съответствие с националните указания.

Хепатит В

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

- Тенофовир Зентива не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид.
- Тенофовир Зентива не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.
- Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил 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 е комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, приложени веднъж дневно.

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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



Поведение спрямо бъбречната функция

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

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

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

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



При липса на алтернативно лечение интервалът на прилагане трябва да се адаптира и 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 способства за получаването на 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, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограниченията на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

При съмнение или установяване на костни аномалии, трябва да се извършат подходящи консултации.

Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Поведение по отношение на бъбречната функция

Ако при някой педиатричен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил, се потвърди, че серумните фосфати са < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната глюкоза, кръвния калций и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил.



Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност
Важат същите препоръки, както при възрастни (вж. по-горе).

Бъбречно увреждане

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

Ефекти върху костите

Тенофовир Зентива 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 подозират или бъдат установени костни аномалии при педиатрични пациенти, трябва да се проведат консултации с ендокринолог и/или нефролог.

Чернодробно заболяване

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

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

Екзацербация на хепатита

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

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

Чернодробните екзацербации са особено сериозни и понякога фатални при пациенти с



декомпенсирано чернодробно заболяване.

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

Коинфекция с HIV-1 и хепатит B: Поради риска от развитие на резистентност на HIV, тенофовир дизопроксил трябва да се използва само като част от подходяща комбинирана антиретровирусна лечебна схема при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV. Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението. Трябва, обаче, да се отбележи, че повишаването на нивата на ALT може да е част от клирънса на HBV по време на терапията с тенофовир, вижте по-горе *Екзацербация на хепатита*.

Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

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

Тегло и метаболитни параметри

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

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна



етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени, която да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение, ако е необходимо.

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

Остеонекроза

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

Старческа възраст

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

Помощни вещества

Тенофовир Зентива съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Не се препоръчва едновременно приложение

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

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

Диданозин

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



Лекарствени продукти с бъбречна елиминация

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил 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).

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

Други взаимодействия

Взаимодействията между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти

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



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>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 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.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ентекавир.



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



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



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



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин / Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓28% C_{max}: ↓38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑39% C_{max}: ↑55% C_{min}: ↑52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц /Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц /Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

³ Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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 техните кърмачета са проследени за период до 12 месеца след раждането. От тези данни не възниква сигнал за безопасност.

Кърмене

В общия случай, ако при новороденото се предприемат подходящи мерки за превенция на хепатит В при раждането, майка с хепатит В може да кърми детето си.

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

Като общо правило, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

HIV-1 и хепатит В

При пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, има съобщения за редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi), водещи понякога до костни аномалии (нечесто допринасящи за фрактури). Препоръчва се следене на бъбречната функция при пациенти, получаващи Тенофовир Зентива (вж. точка 4.4).

HIV-1

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

Хепатит В

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

Има съобщения за остри екзацербации на хепатит при пациенти на лечение с тенофовир дизопроксил. Пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В (вж. точка 4.4).



Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

Клинични проучвания при HIV-1

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

Клинични проучвания при хепатит В

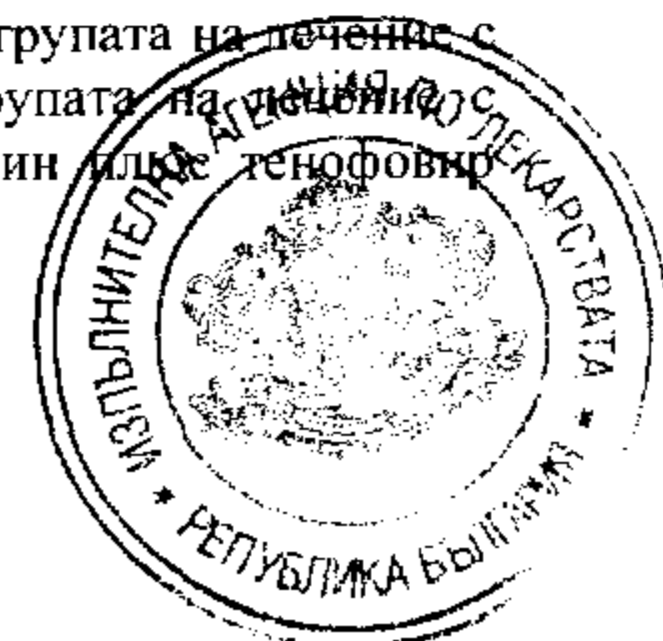
Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани сравнителни проучвания, при които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=426)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

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване

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

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

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



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

Пациенти с резистентен на ламивудин хроничен хепатит В

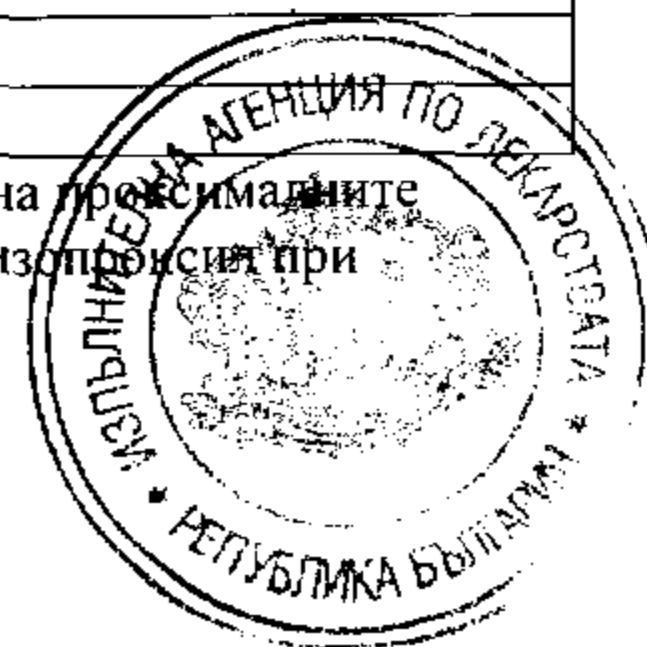
Не са установени нови нежелани реакции към тенофовир дизопроксил от едно рандомизирано, двойносляпо проучване (GS-US-174-0121), при което 280 резистентни на ламивудин пациенти са получили лечение с тенофовир дизопроксил (n = 141) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (n = 139) в продължение на 240 седмици.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

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

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

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



липса на това състояние.

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

Описание на избрани нежелани реакции

HIV-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

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

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

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

Синдром на имунна реактивация

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

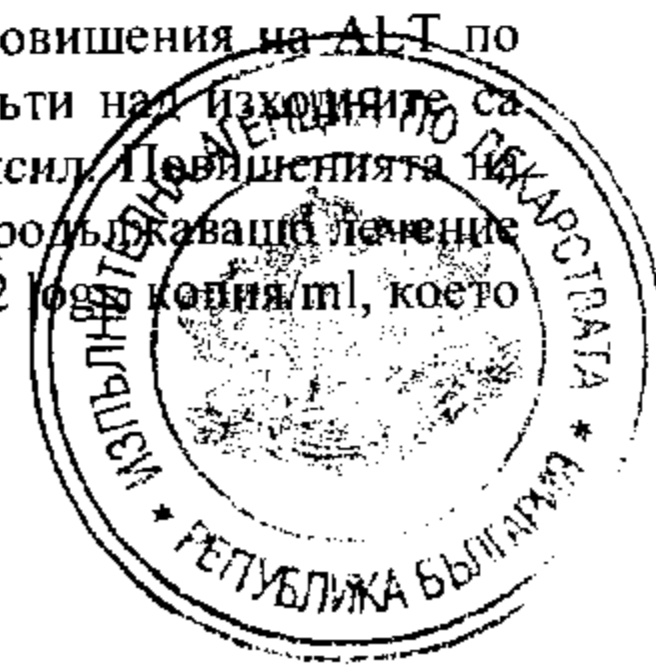
Остеонекроза

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

Хепатит В:

Екзацербации на хепатита по време на лечението

При проучвания с пациенти без предварително лечение с нуклеозиди, повишения на ALT по време на лечението > 10 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти над изходните са наблюдавани при 2,6 % от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил. Повишенията на ALT са имали медиана на времето до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаващо лечение и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно натоварване с ≥ 2 log₁₀ копия/ml, което



е предхождало или е било едновременно с повишаването на ALT. Препоръчва се периодично следене на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

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

Педиатрична популация

HIV-1

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

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

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седем пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях, при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

Хроничен хепатит В

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните от рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които са получавали лечение с 245 mg тенофовир дизопроксил (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици и рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до < 12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на лечение с тенофовир дизопроксил са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точки 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Наблюдавано е намаляване на КМП при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години. КМП Z-скорвете, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо (вж. точка 4.4 и 5.1).

Други специални популации

Старческа възраст

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



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

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с Тенофовир Зентива (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Данни, отнасящи се до HIV

Антивирусна активност срещу HIV *in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50% инхибиране (EC_{50}) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1_{цв} е 1 - 6 $\mu\text{mol/l}$ в линии на



лимфоидни клетки и 1,1 $\mu\text{mol/l}$ срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, Е, F, G и О и срещу HIV_{Bat} в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с EC₅₀ от 4,9 $\mu\text{mol/l}$ в MT-4 клетки.

Резистентност: *In vitro* и при някои пациенти (вж. *Клинична ефикасност и безопасност*) са селектирани шамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на обратната транскриптаза. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с предварително антиретровирусно лечение с шамове, носещи K65R мутация (вж. точка 4.4). Освен това, заместване K70E в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниска редуцирана чувствителност към тенофовир.

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ mm^3 , средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 \log_{10} копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори и 48 % са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (\log_{10}) спрямо изходно ниво (DAVG₂₄), е била -0,03 \log_{10} копия/ml и -0,61 \log_{10} копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg ($p < 0,0001$). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG₂₄), (+13 клетки/ mm^3 за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу -11 клетки/ mm^3 за плацебо, $p=0,0008$). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG₄₈ е бил -0,57 \log_{10} копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/ mm^3 , средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било 4,91 \log_{10} копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.



Чрез анализ на популацията, подложена на лечение (*intent-to-treat*) (липсата на данни и включване на друга антиретровирусна терапия (АРТ) се приемат за неуспех), делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml при достигане на 48-ата седмица от лечението е бил съответно 80 % и 76 % за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, сравнено с 84 % и 80 % в групата на ставудин. При достигане на седмица 144, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml е бил съответно 71 % и 68 % за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, в сравнение с 64 % и 63 % в групата на ставудин.

Средната промяна на HIV-1 РНК и на броя на CD4 клетките в сравнение с изходните при достигане на 48-ата седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (съответно -3,09 и -3,09 log₁₀ копия/ml; +169 и 167 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Средната промяна в сравнение с изходните стойности остава сходна за двете терапевтични групи при достигане на 144-тата седмица от лечението (съответно -3,07 и -3,03 log₁₀ копия/ml; +263 и +283 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Траен отговор на лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е бил наблюдаван независимо от изходните HIV-1 РНК и брой на CD4 клетките.

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната - през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

Данни, отнасящи се до HBV

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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



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

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойнослепи проучвания от фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са HBeAg негативни и HBeAb позитивни.

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

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

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

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
Пълен отговор (%)^a	71*	49	67*	12
Хистология				
Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68
Медиана на понижение на нивата на HBV ДНК спрямо изходните^c (log ₁₀ копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV ДНК (%)				
< 400 копия /ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормализирани нива на ALT ^d	76	77	68*	



Серология (%)				
Липса на HBeAg/сероконверсия	n/a	n/a	22/21	18/18
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

* р-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05,

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

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

^c Медианата на промяна спрямо изходните нива на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните нива за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста.

^d Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво. n/a = неприложимо.

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

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n=51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n=375) и при пациентите с нормални изходни нива на ALT (n=21) и абнормни изходни нива на ALT (n=405). 49 от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна терапия са лекувани с ламивудин. При 73 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и 88 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни нива на ALT и при 88 % от пациентите с абнормни изходни нива на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

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

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

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

Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)										
Параметър ^a	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125			
	96 ^b	144 ^a	192 ^{*c}	240 ^a	288 ^a	384 ^d	96 ^b	144 ^c	192 ^c	240 ^c
Седмица	96 ^b	144 ^a	192 ^{*c}	240 ^a	288 ^a	384 ^d	96 ^b	144 ^c	192 ^c	240 ^c



HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Нормализирана ALT[†]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Серология (%)												
Липса на HBsAg/ сероконверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg/ сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ^а	0/0	0/0	0/0	0/0 ^б	1/1 ^в	1/1 ^г

^а Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

^б 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

^в 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^г Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

^д 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

^е 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^ж 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

^з 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^и 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием,

^й 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^к Един пациент в тази група става HBsAg-негативен за пръв път при посещението в седмица 240 и продължава участието си в проучването към крайната дата за събиране на данни. Въпреки това липсата на HBsAg при участника е потвърдена по време на следващото посещение.

^л 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

^м 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^н Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (КМ - тенофовир дизопроксил).

^о 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

^п 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.



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

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

^a Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

^b 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

^c 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^г Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

^d 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

^e 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^{*} Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който включва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM ITT).

^z 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

^h 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

ⁿ 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

^k 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

^h Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM-тенофовир дизопроксил).

^m 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

^o 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием.



прием на тенофовир дизопроксил.

^o 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

^п 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

Сдвоени данни за чернодробна биопсия от изходно ниво и от седмица 240 са налични 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 на изходно ниво и 99% (93/94) от пациентите с цироза на изходно ниво или са нямали промяна, или са имали подобрене на фиброзата (скор за фиброза по Ishak). От 94 пациенти с цироза на изходно ниво (скор за фиброза по Ishak: 5-6), 26% (24) нямат промяна на скор за фиброза по Ishak и 72% (68) имат регресия на цирозата към седмица 240 с намаляване на скор за фиброза по Ishak с поне 2 точки.

Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 240 в сравнение с изходното ниво

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

^a Популацията, използвана за анализ на хистология, включва само пациенти с налични данни за чернодробна биопсия (липсващи = изключени) към седмица 240. Отговорът след добавяне на емтрицитабин се изключва (общо 17 участници в двете проучвания).

^б Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на скор за фиброза по Knodell.

^в 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

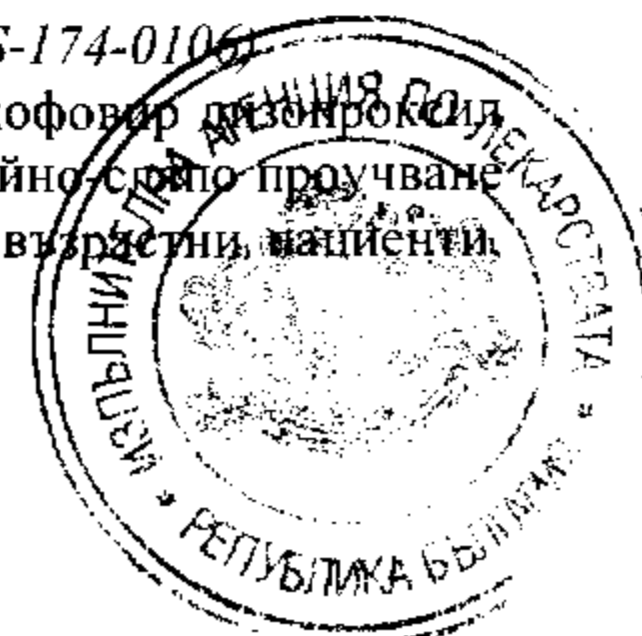
^г 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

Опит при пациенти с коинфекция с HIV и предходно лечение с ламивудин

В едно рандомизирано, 48-седмично, двойносляпо, контролирано проучване на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, лекувани преди това с ламивудин (проучване ACTG 5127), средните серумни нива на HBV ДНК на изходно ниво при пациентите, рандомизирани в рамото на тенофовир, са 9,45 log₁₀ копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва със средна промяна на серумните нива на HBV ДНК от изходно ниво при пациентите, за които има 48-седмични данни, от 5,74 log₁₀ копия/ml (n = 18). Освен това 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT в седмица 48.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучване GS-US-174-0106) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни възрастни пациенти.



които са имали персистираща виремия (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато получават адефовир дипивоксил 10 mg в продължение на повече от 24 седмици. На изходно ниво 57% от пациентите, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, *спрямо* 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, са лекувани преди това с ламивудин. Като цяло в седмица 24 лечението с тенофовир дизопроксил постига резултати при 66% (35/53) от пациентите с HBV ДНК <400 копия/ml (<69 IU/ml) *спрямо* 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p = 0,672$). Освен това 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, са имали неоткриваеми нива на HBV ДНК (<169 копия/ml [<29 IU/ml]); границата на количествено определяне на Roche Cobas TaqMan HBV теста) *спрямо* 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p = 0,504$). Сравненията между групите на лечение след седмица 24 са трудни за тълкуване, тъй като изследователите са имали опцията да усилят лечението до отворен прием на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на съотношението полза/риск на двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV все още са в ход.

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

Проучването GS-US-174-0108 е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил ($n = 45$), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($n = 45$) и ентекавир ($n = 22$), при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден СРТ-скор 7,2, средни нива на HBV ДНК 5,8 \log_{10} копия/ml и средни серумни нива на ALT 61 U/l на изходно ниво. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са били лекувани поне 6 месеца преди това с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са били лекувани преди това с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил, на изходно ниво. Съвместните първични крайни точки на безопасност са прекратяване поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин $\geq 0,5$ mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати < 2 mg/dl.

При пациенти с СРТ скор ≤ 9 , 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml след 48-седмично лечение.

Като цяло, данните от това проучване са прекалено ограничени, за да се направят някакви определени заключения за сравнението на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил *спрямо* тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

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

	Проучване 174-0108		
Параметър	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22



Непоносимост (перманентно прекратяване на проучваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие)	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
n (%) ^a			
Потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин $\geq 0,5$ mg/dl от изходно ниво или потвърдени серумни нива на фосфати < 2 mg/dl	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
n (%) ^b			
HBV ДНК n (%) < 400 копия/ml	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
n (%)			
ALT n (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Нормални нива на ALT			
Понижаване ≥ 2 точки на СРТ от изходно ниво	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
n (%)			
Средна промяна на оценката на СРТ от изходно ниво	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна на оценката MELD от изходно ниво	-1,8	-2,3	-2,6

^a р-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 0,622,

^b р-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 1,000.

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

С помощта на анализ на незавършилите/преминалите = неуспех се установява, че 50% (21/42) от участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, получаващи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, получаващи ентекавир, постигат нива на HBV ДНК < 400 копия/ml в седмица 168.

Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV в продължение на 240 седмици (проучване GS-US-174-0121)

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg-позитивни и HBeAg-



негативни пациенти (n = 280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК \geq 1000 IU/ml) и генотипни доказателства за резистентност на ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са рандомизирани съответно в рамо на лечение с тенофовир дизопроксил и емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Демографските характеристики на изходно ниво са сходни между двете рамена на лечение: На изходно ниво 52,5% от участниците са HBeAg-негативни, 47,5% са HBeAg-позитивни, средното ниво на HBV ДНК е 6,5 log₁₀ копия/ml и средното ниво на ALT е съответно 79 U/l.

След 240-седмично лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на тенофовир дизопроксил, са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на нивата на ALT. След 240-седмично лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил 115 от 139 участници (83%) са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на нивата на ALT. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, при 16 от 65 участници (25%) се установява липса на HBeAg и при 8 от 65 участници (12%) има анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) има липса на HBeAg и при 7 от 68 участници (10%) се установява анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При двама участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg към седмица 240, но без анти-HBs сероконверсия. При петима участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg, като при 2 от тези 5 участници се установява анти-HBs сероконверсия.

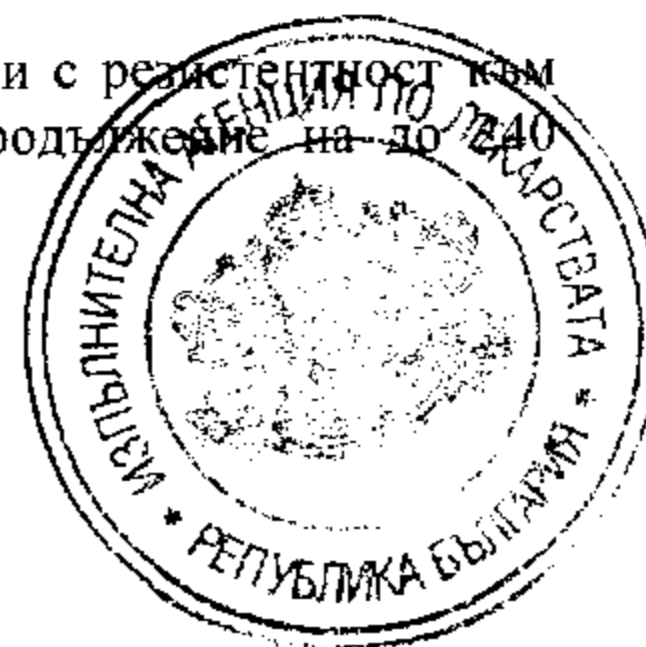
Клинична резистентност

Четиристотин двадесет и шест HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Двеста и петнадесет HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 125) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 90) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК > 400 копия/ml в седмица 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0108 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 168 седмици. Генотипни данни от сдвоени данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 6/8 пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48. В тези изолати не се идентифицират замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. Генотипен анализ е проведен за 5 участници в рамото на тенофовир дизопроксил след седмица 48. При никой от участниците не са открити замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със субституции, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 240



седмици. Кумулативно има 4 пациенти с виремичен епизод (HBV ДНК > 400 копия/ml) в последната времева точка на тенофовир дизопроксил. Сред тях редица сдвоени данни за последователност от HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 2 от 4 пациенти. В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин, на изходно ниво) първоначално получават заслепен тенофовир дизопроксил в продължение на до 72 седмици, след което 51/52 пациенти преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил (тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV 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 мутации, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално получават заслепено плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти продължават с тенофовир дизопроксил (PLB-тенофовир дизопроксил група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 96 (n = 17), седмица 144 (n = 7) и седмица 192 (n = 8). В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

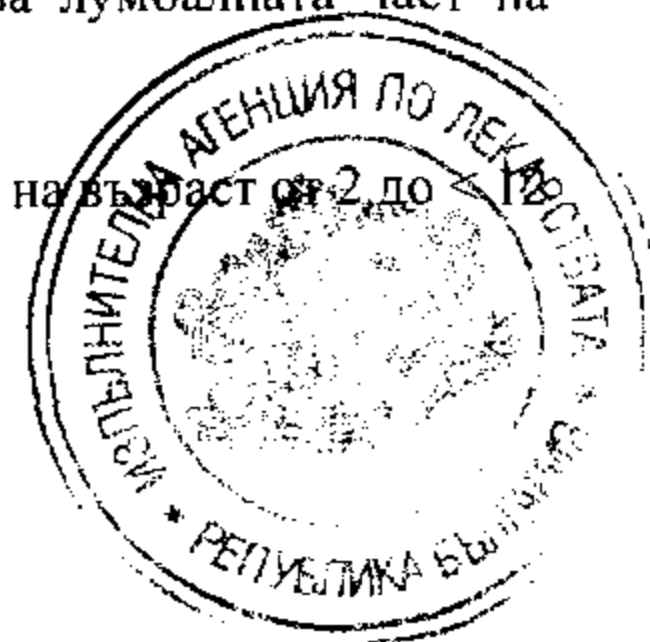
В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Педиатрична популация

HIV-1: При проучването GS-US-104-0321, 87 инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение на възраст от 12 до < 18 години са били лекувани с тенофовир дизопроксил (n = 45) или плацебо (n = 42) в комбинация с оптимизирано основно лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването не е демонстрирана полза на тенофовир дизопроксил спрямо плацебо на базата на плазмените нива на HIV-1 РНК през седмица 24. Очаква се, обаче, полза за популацията на юношите на база екстраполация на данни при възрастни и сравнителните фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

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

При проучването GS-US-104-0352, 97 пациенти с предварително лечение на възраст от 2 до < 18 години

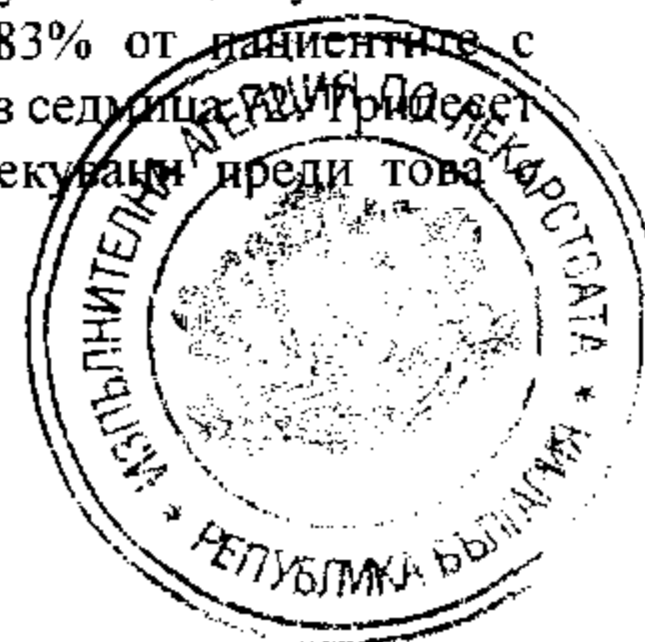


години със стабилна вирусна супресия, постигната с лечебни схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани на заместване или на ставудин или на зидовудин с тенофовир дизопроксил (n=48), или да продължат първоначалното си лечение (n=49) в продължение на 48 седмици. През седмица 48 83 %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

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

При проучването GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4 от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 седмици).

Хроничен хепатит В: В проучване GS-US-174-0115 106 HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична HBV инфекция [HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, повишени серумни нива на ALT ($\geq 2 \times$ ULN) или анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] се лекуват с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали схеми на база интерферон (>6 месеца преди скрининга) или всякаква друга перорална анти-HBV нуклеозидна/нуклеотидна терапия без тенофовир дизопроксил (>16 седмици преди скрининга). В седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и четири процента (26/35) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на нивата на ALT в седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 20) и лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 32), включително пациентите с резистентност към ламивудин (n = 6). Деветдесет и пет процента от нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти, 84% от лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти и 83% от пациентите с резистентност към ламивудин постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 72. Деветдесет и един от 32 лекувани с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти са били лекувани преди това.



ламивудин. В седмица 72, 96% (27/28) от имуноактивните пациенти (HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, серумни нива на ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имуноактивните пациенти в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормални нива на ALT в седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72-седмично заслепено рандомизирано лечение всеки участник може да премине към отворено лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 вирусологична супресия се поддържа за тези, които получават двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил група): 86,5% (45/52) от участниците в групата тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил имат нива на HBV ДНК < 400 копия/ml в седмица 192. Сред участниците, които получават плацебо по време на двойнослепия период, делът на участниците с нива на HBV ДНК < 400 копия/ml рязко нараства след като започнат лечение с отворен тенофовир дизопроксил (PLB-тенофовир дизопроксил група): 74,1% (40/54) от участниците в групата PLB-тенофовир дизопроксил имат нива на HBV ДНК < 400 копия/ml в седмица 192. Делът на участниците с нормализиране на нивата на ALT в седмица 192 в групата тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил е 75,8% (25/33) сред тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, и 100,0% (2 от 2 участници) сред тези, които са HBeAg-негативни на изходно ниво. Подобен процент участници в групите тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил и PLB-тенофовир дизопроксил (съответно 37,5% и 41,7%) имат анти-HBe сероконверсия до седмица 192.

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0115 са обобщени в Таблица 8:



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

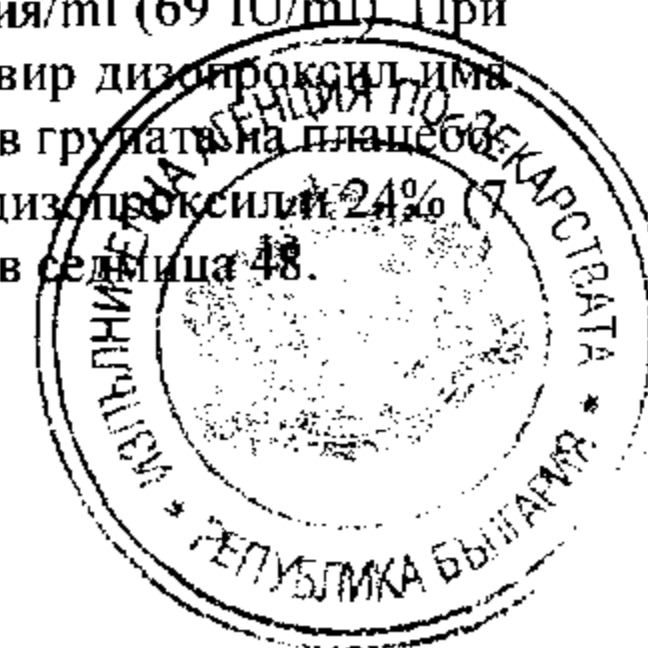
	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	Тенофовир дизопрок- сил - тенофовир дизопрок- сил	PLB- тенофовир дизопрок- сил	Тенофовир дизопрок- сил - тенофовир дизопрок- сил	PLB- тенофовир дизопрок- сил	Тенофовир дизопрок- сил - тенофовир дизопрок- сил	PLB- тенофовир дизопрок- сил
Среден (SD) Z- скор за КМП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

NA = неприложимо

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

^b Първична крайна точка на безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК > 10⁵ копия/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) и ALT > 1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2 от 29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.



Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (41,6%), с по-ниска и сходна честота на генотип А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипите А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

След най-малко 48 седмици заслепено, рандомизирано лечение всеки участник може да премине към открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 48 вирусологична супресия се поддържа при тези, които получават двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 83,3% (50/60) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК < 400 копия/ml (69 IU/ml) на седмица 192. Сред участниците, които получават плацебо по време на двойнослепия период, делът на участниците с нива на HBV ДНК <400 копия/ml рязко нараства, след като започнат лечение с отворен TDF (PLB-TDF група): 62,1% (18/29) от участниците в групата PLB-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml на седмица 192. Делът на участниците с нормализиране на нивата на ALT на седмица 192 в групите TDF-TDF и PLB-TDF е съответно 79,3% и 59,3% (въз основа на критерии на централна лаборатория). При сходни проценти участници в групите TDF-TDF и PLB-TDF (съответно 33,9% и 34,5%) се наблюдава HBeAg сероконверсия до седмица 192. При никой участник в двете групи на лечение не се наблюдава HBsAg сероконверсия на седмица 192. Честотата на отговор на лечението с тенофовир дизопроксил на седмица 192 се поддържа за всички генотипи А, В и С (80-100%) в групата TDF-TDF. На седмица 192 все още се наблюдава по-ниска честота на отговор при участниците с инфекция с генотип D (77%), но с подобрене в сравнение с резултатите на 48 седмица (55%).

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0144 са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво, седмица 48 и седмица 192

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходно ниво	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (0,920)	0,38 (0,934)



	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Кумулативна честота \geq 4% понижение спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота \geq 4% понижение спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени ^b	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

^a Няма допълнителни участници с \geq 4% понижения на КМП след седмица 48

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водо-разтворим естер, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдехид.

В клетките тенофовир се конвертира в тенофовир монофосфат и в активната съставка - тенофовир дифосфат.

Абсорбция

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

Разпределение

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



Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

Възраст

Не са провеждани проучвания върху фармакокинетиката на тенофовир при хора в старческа възраст (на възраст над 65 години).

Пол

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

Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

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

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

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до



<12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след прилагане на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - creatinine clearance) (нормална бъбречна функция при CrCl > 80 ml/min; леко увреждане при CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане при CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане при CrCl = 10-29 ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (% CV - вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) ng·h/ml при участници с CrCl > 80 ml/min съответно до 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml и 15 985 (45 %) ng·h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Препоръките за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане, с увеличен интервал на прилагане, се очаква да доведе до по-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 не са известни.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) (CrCl < 10 ml/min), които са на хемодиализа, концентрациите на тенофовир между диализните сесии се увеличават съществено в рамките на 48 часа, достигайки средна C_{max} от 1 032 ng/ml и средна AUC_{0-48h} от 42 857 ng·h/ml.

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

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

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

Чернодробно увреждане

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

Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролиферирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в



стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Повидон К-25
Кроскармелоза натрий
Микрокристална целулоза (E460)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Индигокармин алуминиев лак (E132)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

След първото отваряне на опаковката: 60 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка, индукционно запечатана (с алуминиево фолио), картонена опаковка.

Бутилката съдържа 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата (в контейнер).

Три алуминиеви блистери от ОРА/алуминий/PVC/алуминий, всеки съдържащ по 10 филмирани таблетки, в една картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.10.2023

