

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки
Tenofovir Sandoz 245 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (*tenofovir disoproxil*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 220 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели на цвят, с бадемова форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери 16 mm x 10 mm, с гравирани надпис "H" от едната страна и "T11" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1

Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, е показан за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1.

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

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

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

Инфекция с хепатит В

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20170090</u>
Разрешение № <u>H-36317 01-02-2017</u>
Одобрение № /



Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки 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).
- доказан ламивудин-резистентен вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки е показан за лечение на хроничен хепатит В при юноши на възраст 12 до < 18 години с:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни

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

Хроничен хепатит В

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

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

Тенофовир дизопроксил фумарат може също да се предлага в други форми за лечение на HIV-1 инфекция и хроничен хепатит В при възрастни, за които дозировка с твърда лекарствена форма не е подходяща. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на съответните лекарствени форми.

Педиатрична популация

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



Тенофовир Сандоз 245 mg таблетка не е подходяща за деца с телесно тегло под 35 kg. За тези пациенти се предлагат други лекарствени форми на тенофовир дизопроксил фумарат. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на съответните лекарствени форми.

Не са установени безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при деца под 2 години, инфектирани с HIV-1. Няма налични данни.

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

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

Тенофовир дизопроксил също се предлага в други форми за лечение на HIV-1 инфекция и хроничен хепатит В при юноши на възраст от 12 до < 18 години, при които приложение на твърда лекарствена форма не е подходяща. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на съответните лекарствени форми.

Пропусната доза

Ако пациент пропусне доза Тенофовир Сандоз в рамките на 12 часа от обичайното време на прием, трябва да приеме Тенофовир Сандоз с храна възможно най скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Тенофовир Сандоз с повече от 12 часа и е наближило времето за прием на следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, въз основа 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 относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min), а дългосрочните данни относно безопасността не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Следователно, при възрастни пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се прилага само ако се счита, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Препоръчва се приложение на други форми на тенофовир дизопроксил фумарат, за да се осигури по-ниска дневна доза на тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на съответните лекарствени форми.

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



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

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

При пациенти, които не могат да приемат от другите налични лекарствени форми, като гранули на тенофовир дизопроксил фумарат, може да се използва удължения дозов интервал с 245 mg филмирани таблетки. Прилагането на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва, въз основа на моделиране на данните за фармакокинетиката на единична доза при неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV индивиди с различни степени на бъбречно увреждане, включително краен стадий на бъбречна недостатъчност, изискващ хемодиализа, но те не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор към 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 пациенти, които не могат да приемат от другите налични лекарствени форми, като гранули на тенофовир дизопроксил фумарат и без възможност за алтернативно лечение, може да се използва удължения дозов интервал с 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 адаптации на дозата не са потвърдени от клинични проучвания. Въз основа на данните от симулации се предполага, че удълженият дозов интервал с Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и евентуално до неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

* По принцип, дозировката е веднъж седмично при три сесии хемодиализа на седмица, всяка с продължителност около 4 часа или след общо 12 часа хемодиализа.

Не могат да се дадат препоръки относно дозировката при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа.

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

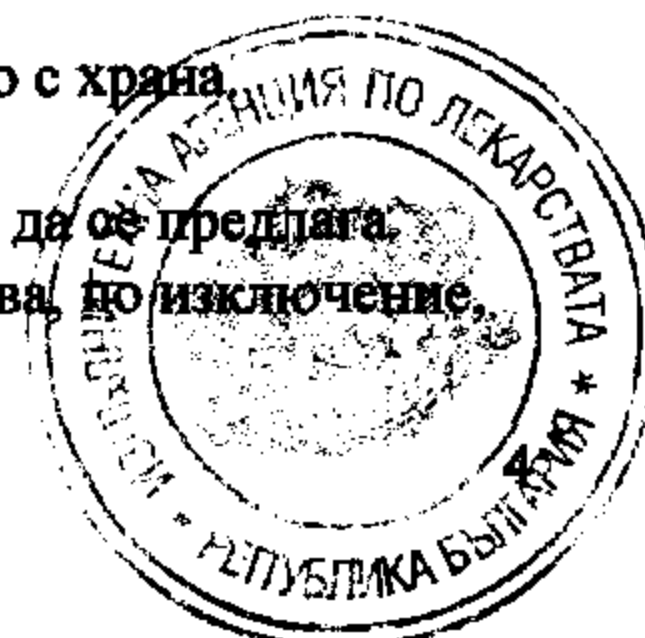
Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Начин на приложение

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

За пациенти със затруднения в преглъщането на филмирани таблетки може да се предлага тенофовир дизопроксил фумарат в лекарствена форма гранули. Въпреки това, по изключение,



Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки може да се приложи 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 за антитела на HIV преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. по-долу „Съпътстваща инфекция с HIV-1 и хепатит В”).

HIV-1

Остатъчен риск не може да се изключи, докато не се докаже, че ефективната вирусна супресия от антиретровирусна терапия значително намалява риска от заразяване по полов път. Трябва да се предприемат предпазни мерки за предотвратяване на предаване на инфекцията в съответствие с националните указания.

Хроничен хепатит В

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастна популация

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 (включително 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 (креатининовия клирънс и серумни фосфати) след две до четири седмици от лечението, след три месеца от лечението и всеки три до шест месеца след това при пациенти без бъбречен рисков фактор. При пациенти с риск от бъбречно увреждане е необходимо по-често проследяване на бъбречната функция.

Поведение по отношение на бъбречната функция

Ако серумния фосфат е $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовия клирънс е намален до $< 50 \text{ ml/min}$ при възрастни пациенти, приемащи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследванията на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Също така, при възрастни пациенти с намален креатининов клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ или намалено ниво на серумен фосфат до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Също така, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил в случай на прогресивно увреждане на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

Описани са случаи на остра бъбречна недостатъчност след приемане на високи дози или многократно приемане на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за влошена бъбречна функция. Ако тенофовир дизопроксил фумарат се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция трябва да се контролира адекватно.

Описани са случаи на висок риск на бъбречно увреждане, при пациенти, приемащи тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с ритонавир или кобицистат подсилен протеазен инхибитор. Необходимо е да се извършва внимателно проследяване на бъбречната функция при тези пациенти (вж. точка 4.5). При пациенти с висок рисков фактор, едновременното прилагане на тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с подсилен протеазен инхибитор трябва да се преценява внимателно.

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

Бъбречно увреждане



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

Възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 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 фумарат трябва да се използва, само ако се прецени, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 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

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

В други проучвания (проспективни и кръстосани) най-изявеното намаление на КМП е наблюдавано при пациентите, приемащи тенофовир дизопроксил, като част от схема с усилен протеазен инхибитор. При пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури, трябва да се обмислят алтернативни схеми на лечение.

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) могат да са свързани с проксимална бъбречна тубулопатия (вж. точка 4.8).

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

Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

Ефекти върху бъбреците

Има съобщения за нежелани реакции, свързани с бъбреците, които съответстват на проксимална бъбречна тубулопатия 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 серумен фосфат) 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 педиатричен пациент, приемащ тенофовир дизопроксил, се потвърди, че нивото на серумни фосфати е $< 3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$), бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). 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.

Трябва също да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил в случай на прогресивно увреждане на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил фумарат при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Не трябва да се започва лечение с тенофовир дизопроксил фумарат 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 фумарат.

Ефекти върху костите

Тенофовир Сандоз може да причини намаление на КМП. Ефектът на свързаните с тенофовир дизопроксил промени на КМП върху здравето на костите в дългосрочен план и рискът от бъдещи фрактури понастоящем не са известни (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 наблюдавани внимателно.

Екзацербация на хепатита

Кризис 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 са изложени на повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на терапията.

Кризис 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. Въпреки това, има 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.

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

Съпътстваща инфекция с HIV-1 и хепатит В: Поради риска от развитие на резистентност на HIV тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва само като част от подходяща комбинирана антиретровирусна лечебна схема при пациенти със съпътстваща инфекция с HIV и HBV. Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително 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 проследява в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението. Въпреки това, трябва 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 "Екзацербации на хепатита".

Употреба с определени антивирусни средства за лечение на хепатит С

Доказано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат повишава плазмените концентрации на тенофовир, особено когато е заедно със схема срещу HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен бустер (ритонавир или кобицистат).

Не е установена безопасността на тенофовир дизопроксил на фона на лечение с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен бустер. Потенциалните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир с тенофовир дизопроксил, в комбинация с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир) трябва да бъдат взети предвид, особено при пациенти, изложени на повишен риск от бъбречна дисфункция. При пациентите, приемащи ледипасвир/софосбувир едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат и усилен HIV протеазен инхибитор, е необходимо наблюдение за нежелани реакции към тенофовир дизопроксил фумарат.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи покачване на теглото и повишаване 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 покачването на теглото няма категорични доказателства, насочващи към 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 по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV негативни 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 промени често са преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунната реактивация

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортонистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или утежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и *Pneumocystis jirovecii* пневмония. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение.

При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

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

Тенофовир Сандоз 245 mg филмирани таблетки съдържа лактоза монохидрат. Следователно, пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Според 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 едновременното приложение

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



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

Диданозин

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

Лекарствени продукти с бъбречна елиминация

Тъй като тенофовир се елиминира основно през 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 фумарат 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).

Предвид на това, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно наблюдение при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил фумарат 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./300 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 увеличи 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./300 q.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир:	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да увеличи нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително



	AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/ритонавир (300/100 b.i.d./300 q.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 увеличи нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
НИОТ		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога и с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза на 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил фумарат, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV-1.	Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при



		едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ентекавир.
Антивирусни средства за лечение на хепатит С		
Ледипасвир/ софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир / ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<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 поради едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир могат да доведат до увеличаване на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Не е установена безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен бустер (напр. ритонавир или кобицистат).</p> <p>При приложение на тази комбинация е необходимо повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, при липса на алтернативно лечение (вж. точка 4.4).</p>



<p>Ледипасвир/ софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир /ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат(200 mg/300 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 поради едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир могат да доведат до увеличаване на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Не е установена безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен бустер (напр. ритонавир или кобицистат).</p> <p>При приложение на тази комбинация е необходимо повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, при липса на алтернативно лечение (вж. точка 4.4).</p>
---	---	--



<p>Ледипасвир/софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/емтрицитабин/тенофови р дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<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 увеличи нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/рилпивири н/тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)</p>	<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>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да увеличи нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).</p>



	<p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	
<p>Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/емтрицитабин/тенофови р дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата.</p>

¹ Данни, получени при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир. При отделно приложение (с 12-часов интервал) са получени сходни резултати.

² Основният циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Ограничен обем данни при бременни жени (относно изхода от 300-1000 случая на бременност) показват липса на малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на тенофовир дизопроксил може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

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

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

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции



Оценката на нежеланите реакции към тенофовир дизопроксил фумарат се основава 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 се основава на опита от две проучвания при 653 пациенти с предварително лечение, приемащи тенофовир дизопроксил (n = 443) или плацебо (n = 210) в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в продължение на 24 седмици, както и на двойно-сляпо 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 се основава основно на опита от две двойно-слепи 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 първоначален спад от приблизително -4.9 ml/min (по формулата Cockcroft-Gault) или -3.9 ml/min/1,73 m² (по формулата за модификация на диетата при бъбречно заболяване [MDRD]) след първите 4 седмици на лечението, степента на годишния спад след първоначалното ниво на бъбречната функция, съобщавана при пациенти третирани с тенофовир дизопроксил е била -1,41 ml/min на година (по формулата на Cockcroft-Gault) и -0,74 ml/min/1,73 m² на година (по формулата MDRD).

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: Профилът на безопасност на тенофовир дизопроксил при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е бил оценен при едно двойно-сляпо активно контролирано проучване (GS-US-174-0108), при което възрастни пациенти са приемали лечение с тенофовир дизопроксил (n = 45) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (n = 45) или ентекавир (n = 22) в продължение 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 с $\geq 0,5$ 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.

Към 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 фумарат 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 фумарат и 9% (2/22) в групата на лечение с ентекавир.

Пациентите с висок изходен СРТ скор са били изложени на по-висок риск за възникване 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 в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121), при което 280 рефрактерни на ламивудин пациенти са приемали лечение с тенофовир дизопроксил фумарат (n = 141) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (n = 139) в продължение на 240 седмици.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системо-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 ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, въз основа на данните 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 трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Нечести:	рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1,2} , миопатия ¹
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (включително 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 проксимална бъбречна тубулопатия. 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, въз основа на общия брой пациенти, приемащи тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n = 7319).

Описание на избрани нежелани реакции

HIV-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, тъй като тенофовир може да причини бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8 Резюме на профила на безопасност). Проксималната бъбречна тубулопатия обикновено отзвучава или се подобрява след прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на кеатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки че лечението с тенофовир дизопроксил е прекъснато. Пациенти, които са рискови по отношение на бъбречно увреждане (като пациенти с изходни бъбречни рискови фактори, напреднало заболяване HIV или пациенти, приемащи едновременно нефротоксични лекарства) са изложени на повишен риск от непълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки че лечението с тенофовир дизопроксил е прекъснато (вж. точка 4.4).

HIV-1:

Взаимодействие с диданозин

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

Метаболитни параметри

По време на терапия с антиретровирусно средство е възможно повишение на теглото и нивата на липиди в кръвта и кръвната захар (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При пациенти, инфектирани с HIV, с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Автоимунни нарушения (като болест на Graves) също са съобщвани; въпреки това, времето до настъпване им е променливо и тези събития може да възникнат 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, повишаване на ALT по време на лечението > 10 пъти над ГГН (горната граница на нормата) и > 2 пъти над изходните стойности е наблюдавано при 2,6% от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил. Повишението на ALT е имало медиана на времето до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаване на лечението и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно



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

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

При пациенти, инфектирани с HBV, 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 се основава на данните от две рандомизирани проучвания (проучвания GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) при 184 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до < 18 години), инфектирани с HIV-1, които са приемали 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 приемали лечение с тенофовир дизопроксил, са били аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни (вж. точки 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции* и 5.1).

Има съобщения за намаляване на КМП при педиатрични пациенти. При юноши, инфектирани с HIV-1, КМП Z скоровете при пациенти, които са приемали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с приемалите плацебо. При деца, инфектирани с HIV-1, КМП Z скоровете, наблюдавани при пациенти, 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. точки 4.4 и 5.1).

При проучването GS-US-104-0352, 4 от 89 педиатрични пациенти, които са приемали тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 312 седмици), са прекратили участието си в проучването поради нежелани реакции, съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия. При седем пациенти стойността на изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) е между 70 и 90 mL/min/1,73 m². При двама от тях е имало клинично значимо понижаване на изчислената GFR, което се е подобрило след спиране на лечението с тенофовир дизопроксил.

Хроничен хепатит B

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

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

Други специални популации

Старческа възраст

Тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. При пациентите в старческа възраст е по-вероятна намалена бъбречна функция, поради което е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.4).



Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с тенофовир дизопроксил (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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране състоянието на пациентите трябва да се наблюдава за наличие на признаци на интоксикация (вж. точки 4.8 и 5.3), и ако е необходимо, да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианата на 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

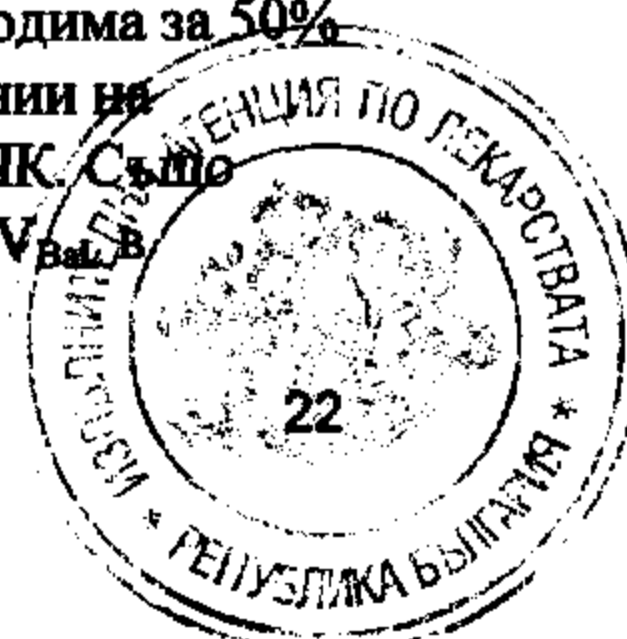
Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Лекарственият продукт тенофовир дизопроксил се абсорбира и преобразува до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. Впоследствие тенофовир се преобразува в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните моноклеарни 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 дифосфат представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеризи α, β и γ. При концентрации до 300 μmol/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 (EC₅₀) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1_{IIIB} е 1-6 μmol/l в линии на лимфоидни клетки и 1,1 μmol/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-1_{CRF01_AG}.



първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с EC₅₀ 4,9 μmol/l в MT-4 клетки.

Резистентност: В *in vitro* условия и при някои пациенти (вж. Клинична ефикасност и безопасност) са селектирани щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на обратната транскриптаза. Прилагане на тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с предварителна антиретровирусно лечение с щамове, носещи K65R мутация (вж. точка 4.4). В допълнение, заместването на K70E при HIV-1 обратната транскриптаза е атакувана от тенофовир и води до незначителна редукция на чувствителността към тенофовир.

В клинични проучвания при пациенти с предварително лечение е оценявана активността срещу HIV на тенофовир дизопроксил в доза 245 mg срещу резистентни на нуклеозидни инхибитори щамове на HIV-1. Резултатите са показали, че пациентите с HIV, експресиращ 3 или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (TAMs – *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 лекувани с плацебо или с тенофовир дизопроксил 245 mg в продължение на 24 седмици. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 427 клетки/mm³, средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 log₁₀ копия/ml (78% от пациентите са имали вирусно натоварване < 5000 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-та седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (log₁₀) спрямо изходно ниво (DAVG24), е била -0,03 log₁₀ копия/ml и -0,61 log₁₀ копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (p < 0,0001). Статистически 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/mm³ за тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) срещу -11 клетки/mm³ за плацебо, p = 0,0008). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48 седмици (DAVG48 е бил -0,57 log₁₀ 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 (като фумарат), се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

В 144-седмичната, двойно заслепена активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е оценена на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm³, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било 4,91 log₁₀ копия/ml, 19% от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18% са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. Четирдесет и три процента от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39% са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.



При анализ на популацията рандомизирани пациенти */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 (като фумарат), 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-та седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (-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). При достигане на 144-та седмица от лечението, средната промяна в сравнение с изходните стойности остава сходна за двете терапевтични групи (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 тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) 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% спрямо 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. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир. Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. Осем пациенти 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 пациенти в рамото на тенофовир дизопроксил (като фумарат) се развива заместване на K70E 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

Антивирусна активност срещу HBV в *in vitro* условия: *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 rtA181V 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 основно при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват пациенти без предварително лечение, предварително лекувани с ламивудин, предварително лекувани с адефовир дипивоксил, както и пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил в началото на проучването. Установена е полза и на база хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

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

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойно-слепи проучвания, фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил при възрастни пациенти с компенсирани 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 в двете проучвания тенофовир дизопроксил превъзхожда значително 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 индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell). 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 индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell) 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 негативизиране на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил е бил значително по-голям, отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 3 по-долу).

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

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
Пълен отговор (%) ^a	71*	49	67*	12
Хистология Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68
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 [†]	76	77	68*	54
Серология (%)				
Негативиране на HBeAg/сероконверсия	n/a	n/a	22/21	18/18
Негативиране на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Пълен отговор, дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобрене на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

^b Подобрене на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки, без влошаване на фиброзата по Knodell.

^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.

[†] 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% 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 двойно-сляпо 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-мата и 384-тата седмица вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили с продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблици 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 отворено лечение



Параметър ^a	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125					
Седмица	96 ^b	144 ^d	192 [*]	240 ⁿ	288 ⁿ	384 ^o	96 ^b	144 ^c	192 ^s	240 ⁿ	288 ^m	384 ⁿ
HbV ДНК (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 копия/ml (< 69 IU/ml)												
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Нормализирани нива на ALT ^r												
Серология (%)												
Негативиране на HBeAg/ 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
Негативиране на HBeAg/ сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

^b 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

^c 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^r Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

^d 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^e 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^{*} 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^s 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

ⁿ 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^m 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^k Един пациент от тази група става HBeAg отрицателен за първи път при визитата през 240-та седмица и е продължил участието си в проучването към момента на заключване на базата данни. Въпреки това, негативирането на HBeAg при този пациент е потвърдено при следващата визита.

ⁿ 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.



^к 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^о 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

^п 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.

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

Параметър ^а	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 ^б	144 ^д	192 ^з	240 ^н	288 ^м	384 ^о	96 ^а	144 ^с	192 ^н	240 ^к	288 ^п	384 ^п
HbV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Нормализирани нива на ALT ^г	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Серология (%)												
Негативиране на HBeAg/ сероконверсия	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Негативиране на HBeAg/ сероконверсия	5/ 4	8/ 6 ^ж	11/ 8 ^ж	11/ 8 ^л	12/ 8 ^л	15/ 12 ^л	6/ 5	8/ 7 ^ж	8/ 7 ^ж	10/ 10 ^л	11/ 10 ^л	13/ 11 ^л

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

^б 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

^в 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^д 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^е 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.



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

^з 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^к 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^и 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^к 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^к 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

^и 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^о 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

^п 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Има налични данни от двойки чернодробни биопсии от изходния момент и от седмица 240 за 331/489 пациенти, които са останали в проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 от седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цироза към изходния момент и 99% (93/94) от пациентите с цироза към изходния момент или са нямали промяна или са имали подобрене по отношение на фиброзата (Ishak скор за фиброза). От 94 пациенти с цироза към изходния момент (Ishak скор за цироза: 5 - 6), 26% (24) не са имали промяна в Ishak скор за фиброзата и 72% (68) са имали регресия на цирозата през седмица 240 със спад на Ishak скор за фиброзата с поне 2 точки.

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

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

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

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



^b 48 седмици двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано до 192 седмици отворено лечение.

^r 48 седмици двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Опит при пациенти със съпътстваща инфекция с HIV и с предварителна терапия с ламивудин
При едно рандомизирано, 48-седмично, двойно-сляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, със съпътстващи инфекции с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване АСТG 5127), средните изходни нива на HBV ДНК при пациенти, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир са 9,45 log₁₀ копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в серумните нива на HBV ДНК спрямо изходните от -5,74 log₁₀ копия/ml при пациентите, за които е имало данни през 48-та седмица (n = 18). В допълнение, 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT през 48-ма седмица.

Опит при пациенти с продължаваща вирусна репликация (проучване GS-US-174-0106)
Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg отрицателни възрастни пациенти, които са имали продължаваща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато са приемали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57 % от пациентите, рандомизирани за лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани за лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (p = 0,672). Освен това, при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (p = 0,504). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

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

Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n = 45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат (n = 45) и ентекавир (n = 22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден изходен СРТ скор от 7,2, средна изходна HBV ДНК 5,8 log₁₀ копия/ml и средно изходно серумно ниво на ALT 61 U/l. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са имали поне 6 месеца предварително лечение с ламивудин, 20 % (9/45) от пациентите са имали предварително лечение с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20 %) са имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Съвместните първични крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумния креатинин с ≥ 0,5 mg/dl или потвърдени серумни фосфати < 2 mg/dl.



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

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

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

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/ Тенофовир дизопроксил 245 mg (като фумарат) (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) (n = 22)
Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5$ mg/dl в сравнение с изходните нива или потвърдени серумни фосфати < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV ДНК n (%) < 400 копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормална ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 точки намаляване на СРТ в сравнение с изходните стойности n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна в сравнение с изходния	-0,8	-0,9	-1,3



CPT скор			
Средна промяна в сравнение с изходния MELD скор	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b p-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 1,000.

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

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

Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV на 96-та седмица (проучване GS-US-174-0121)

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на 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 1 000 IU/ml), и генотипни данни за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима пациенти са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в рамото на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил фумарат. Изходните демографски характеристики са били сходни между двете групи на лечение: На изходно ниво 52,5 % от участниците са били HBeAg негативни, 47,5 % са били HBeAg позитивни, средното ниво на HBV ДНК е било 6,5 log₁₀ копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/l.

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

Клинична резистентност

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните нива са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6).



384 (n = 2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

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

При проучване GS-US-174-0121 141 пациенти със замествания, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво са приемали тенофовир дизопроксил за период до 240 седмици. При общо 4 пациенти е имало виремичен епизод (ДНК на HBV >400 копия/ml) в последната времева точка на проследяване на лечението. Последователни данни от сдвоени изолати на HBV от изходното ниво и по време на лечението са налични за 2 от тези 4 пациенти. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

Педиатрична популация

HIV-1: В проучването GS-US-104-0321, 87, инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение на възраст от 12 до < 18 години са били лекувани с тенофовир дизопроксил (n=45) или плацебо (n=42) в комбинация с оптимизирано основно лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването не е демонстрирана полза на тенофовир дизопроксил спрямо плацебо на базата на 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 приемали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809.



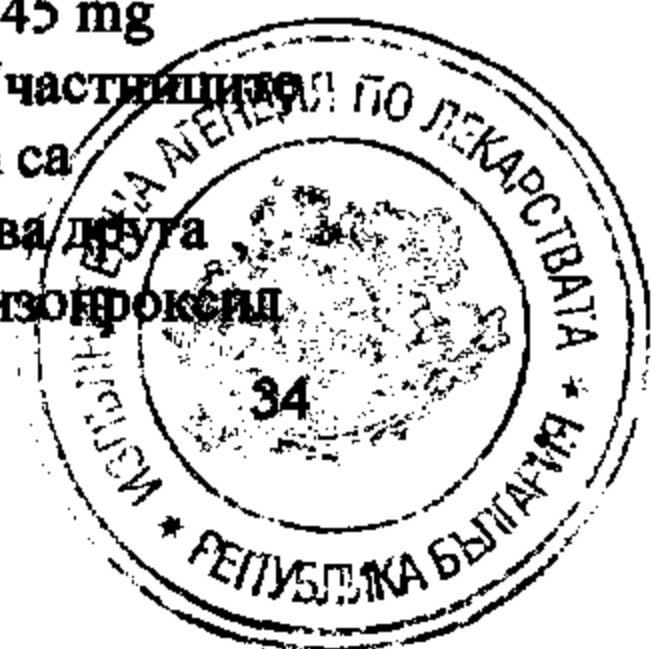
средният общ телесен КМП Z скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойно заслепената фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z скор за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z скор съответно за групите на тенофовир 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 шест пациенти в юношеска възраст 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, приемащи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z скоровете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

В проучването GS-US-104-0352 97 пациенти с предварително лечение на възраст от 2 до < 12 години със стабилна вирусна супресия, постигната с лечебни схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани за 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 фумарат 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 скор 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 скоровете са се намалили с -0,012 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,338 за цялото тяло. КМП Z скоровете не са коригирани за ръст и тегло.

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

Хроничен хепатит В: При проучването GS-US-174-0115 106 HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК \geq 105 копия/ml, повишени серумни нива на ALT (\geq 2 x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са имали предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са приемали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил.



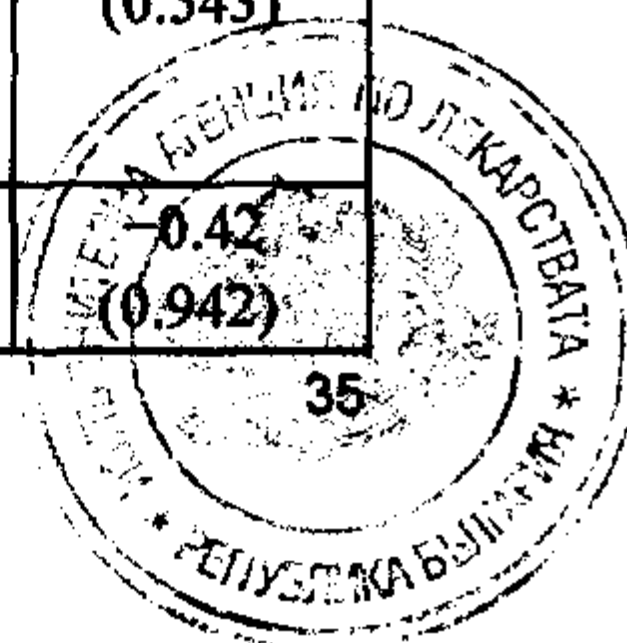
(> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88 % (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74 % (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в сравнение с 31 % (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95 % от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83 % от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72 96 % (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК ≥ 105 копия/ml, серумна ALT > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормална ALT през седмица 72 в сравнение с 34 % (11/32) в групата на плацебо.

След 72 седмици сляпо рандомизирано лечение, всеки пациент е можел да премине към отворено лечение с тенофовир дизопроксил до 192 седмица. След седмица 72 е проведено вирусологично потискане за пациентите, които са приемали двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от отворено лечение с тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 86,5% (45/52) от пациентите в TDF-TDF групата са имали ДНК на HBV >400 копия/ml през 192 седмица. Сред пациентите, които са получили плацебо по време на двойно слепия период, броят на пациентите с ДНК на HBV >400 копия/ml се е увеличило рязко след започването на лечение с отворен TDF (PLB-TDF група): 74,1% (40/54) от пациентите в PLB-TDF групата са имали ДНК на HBV >400 копия/ml през 192 седмица. Броят на пациентите с нормализиран АЛАТ през 192 седмица в групата TDF-TDF е бил 75,8% (25/33) от тези, които са били HBeAg положителни на изходното ниво и 100% (2 от 2 пациенти) от тези, които са били HBeAg отрицателни на изходното ниво. Сходен процент от пациентите в TDF-TDF и PLB-TDF групите (съответно 37,5% и 41,7%) са имали сероконверсия към анти- HBe през 192 седмица.

Данните за костно-минералната плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0115 са обобщени в таблица 8:

Таблица 8: Оценка на костно-минералната плътност на изходното ниво, през 72 и 192 седмица

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Усреднен КМП Z скор за лумбалната част на гръбначния стълб ^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)
Средно изменение на спрямо изходното ниво на КМП Z скор ^a за лумбалната част на гръбначния стълб	NA	NA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Усреднен КМП Z скор ^a за цялото	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)



тяло						
Средно изменение на спрямо изходното ниво на КМП Z скор ^a за цялото тяло	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Минимално понижение 6% на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб	NA	NA	1.9% (1 пациент)	0%	3.8% (2 пациенти)	3.7% (2 пациенти)
Минимално понижение 6% на КМП за цялото тяло	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 пациент)
Средно % увеличение на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Средно % увеличение на КМП за цялото тяло	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Неприложимо

^a BMD Z-скор, които не са коригирани спрямо височина и телесна маса

^b Първична крайна точка на безопасност през 72 седмица

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 информацията относно употребата в педиатрията).

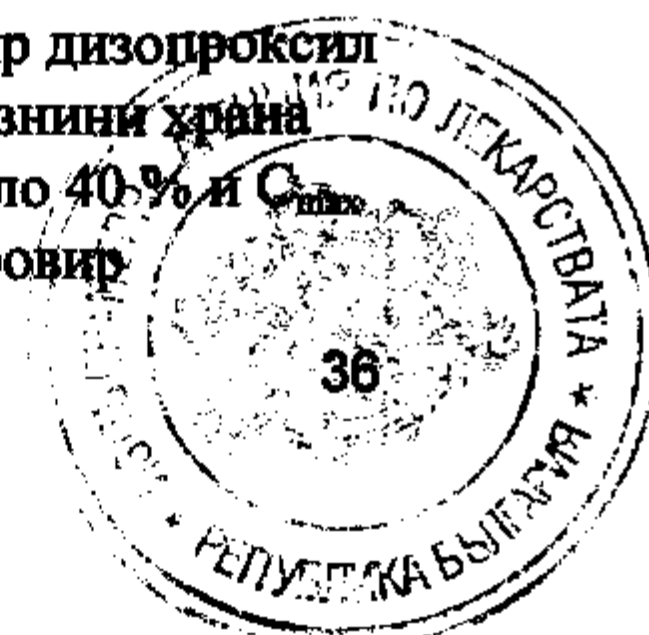
5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил фумарат представлява водноразтворим естерен прекурсор, който *in vivo* се конвертира бързо в тенофовир и формалдеhid.

В клетките тенофовир се преобразува 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 преобразува в 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 %. Медианата на C_{max} в серума след прилагане на първата доза тенофовир



дизопроксил при пациенти, приели храна, варира от 213 до 375 ng/ml. Въпреки това, приемът на тенофовир дизопроксил с лека храна няма значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир

Разпределение

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 съдържимото в червата (предклинични проучвания). В *in vitro* условия свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е по-ниско съответно от 0,7 и 7,2 % за концентрация на тенофовир в границите 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

В *in vitro* проучвания е установило, 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 в *in vitro* условия лекарствения метаболизъм, осъществен от някои от основните изоформи на CYP450 при хора, включени в биотрансформацията на лекарства (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). В концентрация 100 µmol/l тенофовир дизопроксил няма ефект върху никоя от изоформите на CYP450 с изключение на CYP1A1/2, където е наблюдавано малко (6 %), но статистически значително намаляване на метаболизма на субстратите на CYP1A1/2. Според тези данни е малко вероятно да се развият клинично значими взаимодействия, включващи тенофовир дизопроксил и лекарствени продукти, метаболизирани от CYP450

Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозно 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 човешки транспортери на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез мултилекарствения резистентен протеин 4 (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 фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

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

Етнически произход

Фармакокинетиката не е конкретно 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 $AUC_{0-\infty}$ са съответно $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ и $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Експозицията на тенофовир, постигната при пациенти в юношеска възраст, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg, е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, приемащи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

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

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с тенофовир дизопроксил 245 mg таблетки при деца под 12-годишна възраст или 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 неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - *creatinine clearance*) (нормална бъбречна функция при $\text{CrCl} > 80$ ml/min; леко увреждане при $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; умерено увреждане при $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min и тежко увреждане при $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ при участници с $\text{CrCl} > 80$ ml/min съответно до 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ и 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен интервал на прилагане) при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да доведат до по-високи пикови плазмени концентрации и пониски нива на C_{min} при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е известно клиничното значение на тези факти.

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

Препоръчва се промяна на интервала на прилагане за тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при пациенти със съществуващо КСБЗ, 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 или с HBV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на Child-Pugh-Turcotte (CPT), е била приложена единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при участниците с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива индивиди не се налага адаптиране на дозата. Средните стойности (% CV) за C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ за тенофовир са били при участници с нормална



чернодробна функция съответно 223 (34,8 %) ng/ml и 2 050 (50,8 %) ng hr/ml, сравнено с 289 (46,0 %) ng/ml и 2 310 (43,5 %) ng hr/ml при участници с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8 %) ng/ml и 2 740 (44,0 %) ng hr/ml при участници с тежко чернодробно увреждане.

Вътреклетъчна фармакокинетика

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при 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 при плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редуция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (unscheduled DNA synthesis – синтез на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Резултат обаче е бил 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 малките при проучвания за перинатална и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Кросповидон (тип Б)

Магнезиев стеарат



Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на бутилката: 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от ОРА-АI-PVC/AI.

Видове опаковки: 30x1, 60x1 и 90x1 филмирани таблетки.

Бяла, непрозрачна бутилка от HDPE, съдържаща пакетче силициев гел като изсушител и вискозен тампон, с бяла, непрозрачна полипропиленова винтова капачка, защитена срещу отваряне от деца.

Видове опаковки: 30, 60 (2x30) и 90 (3x30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2016

