

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вирофоб 245 mg филмирани таблетки
Virofob 245 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като сукцинат) (as succinate).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 105 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлосини филмирани таблетки с бадемовидна форма, с размери приблизително 17,0 mm x 10,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1

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

При възрастни демонстрираната полза от лечението с тенофовир при инфекция с HIV-1 се базира на резултатите от проучване при пациенти без предварително лечение, вкл. пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml) и проучвания, при които тенофовир е бил прибавен към постоянна основна терапия (главно тройна терапия) при пациенти с предварителна антиретровирусна терапия, при които се проявява ранен вирусологичен неуспех (< 10 000 копия/ml, като повечето пациенти са имали < 5000 копия/ml).

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

Изборът на Вирофоб за лечение на пациенти с инфекция с HIV-1 и с предварителна антиретровирусна терапия трябва да се базира на индивидуалните резултати от тестовете за вирусна резистентност и/или на предишната история на лечение на пациентите.

Инфекция с хепатит В

Филмираните таблетки Вирофоб 245 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № 20180079
Разрешение № BG/HA/MB-90815 05-04-2018
Одобрение №



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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в управлението на HIV инфекции и/или лечението на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Вирофоб 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 вирусен рецидив.
- При HBeAg негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

Педиатрична популация

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

При инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години се използват други фармацевтични форми или по-ниски дози тенофовир дизопроксил. Тъй като Вирофоб се предлага единствено под формата на филмирани таблетки от 245 mg, той не е подходящ за употреба при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години. Може да се провери за наличност на други подходящи лекарствени форми.

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

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

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

Пропуснатата доза

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



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

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Възрастни

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

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

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

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

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

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

Ако приложението на по-ниска доза не е възможно и липсва алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки, както следва:

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

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

Тези адаптирания на интервала на прилагане не са потвърдени от клинични проучвания.

Симулации предполагат, че удълженият интервал на прилагане на 245 mg филмирани таблетки не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

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



Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

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

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

Начин на приложение

Таблетките Вирофоб трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

При пациенти със затруднение при преглъщането по изключение филмираните таблетки Вирофоб 245 mg може да се приложат след разтрошаване и разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок, като течността се изпие незабавно.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

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

HIV-1

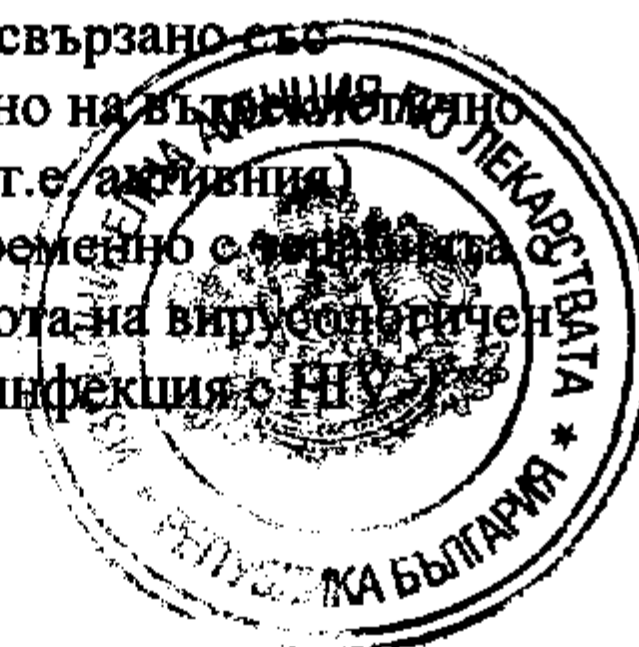
Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Хроничен хепатит В

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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



Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Поведение спрямо бъбречната функция

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

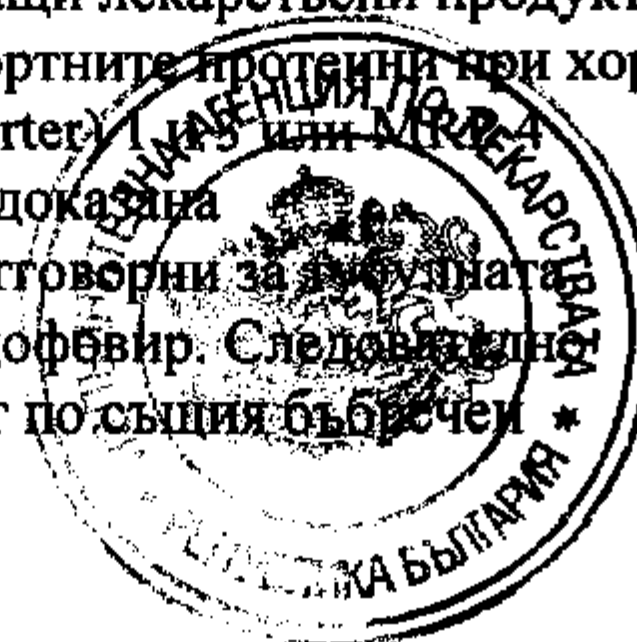
Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

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

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

Тенофовир дизопроксил не е оценен клинично при пациенти, получаващи лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортните протеини при хора транспортер на органични аниони (hOAT – human organic anion transporter) 1 и 4 или MRP4 (multidrug resistant protein 4) (напр. цидофовир – лекарствен продукт с доказана нефротоксичност). Тези бъбречни транспортни протеини може да са отговорни за бъбречната 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 трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 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

При 144-седмично контролирано клинично проучване при инфектирани с HIV пациенти, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при възрастни пациенти без 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-изразените споменавани намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) могат да са свързани с тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (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

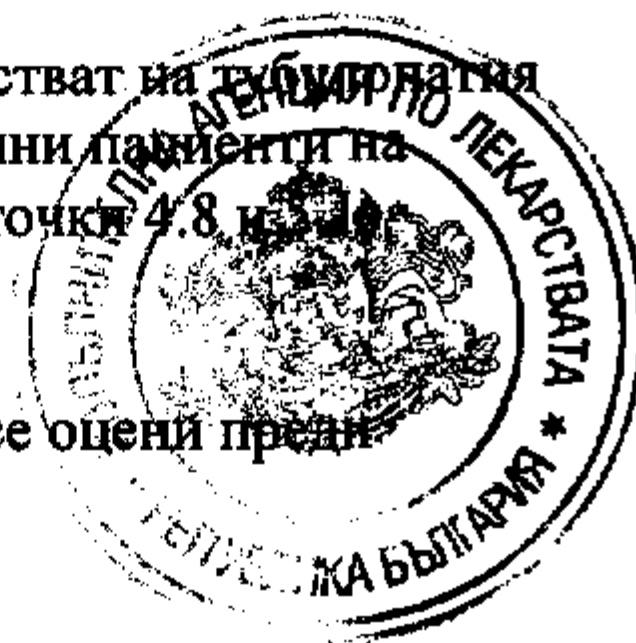
Има неясноти, свързани с дългосрочните ефекти по отношение на токсичността за костите и бъбреците. Освен това, обратимостта на бъбречната токсичност не може да бъде напълно установена. Затова се препоръчва мултидисциплинарен подход, за да се оцени адекватно съотношението полза/риск от лечението във всеки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

Ефекти върху бъбреците

Има съобщения за нежелани реакции, свързани с бъбреците, които съответстват на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години в клиничното проучване GS-US-104-0352 (вж. точки 4.8 и 5.2).

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция (креатининов клирънс и серумни фосфати) трябва да се оцени преди



лечението и да се проследява по време на лечението както при възрастни (вж. по-горе).

Поведение спрямо бъбречната функция

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

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

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

Бъбречно увреждане

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

Ефекти върху костите

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

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

Чернодробно заболяване

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

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

Екзацербация на хепатита

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 имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

Кризис след прекратяване на лечението: Има съобщения за остри екзацербации на хепатит В 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 те се самоограничават. Има, обаче, съобщения за тежки екзацербации, включително смъртни случаи. Чернодробната функция трябва да се следи през определени интервали от време както с клинични, така и с лабораторни показатели за поне 6 месеца след прекратяване на терапията на



хепатит В. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като екзацербациите на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

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

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

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

Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

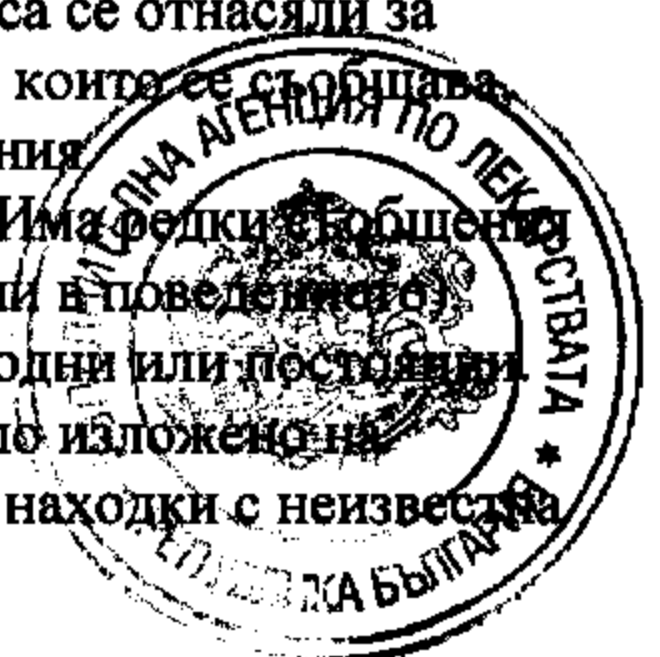
Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността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

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват 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 отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има фелдки 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 имунна реактивация

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

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

Остеонекроза

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

Старческа възраст

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

Филмираните таблетки Вирофоб 245 mg съдържат лактоза. Следователно, пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

Не се препоръчва едновременно приложение

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

Вирофоб не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин

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

Лекарствени продукти с бъбречна елиминация

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



едновременно прилаганите лекарствени продукти.

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

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

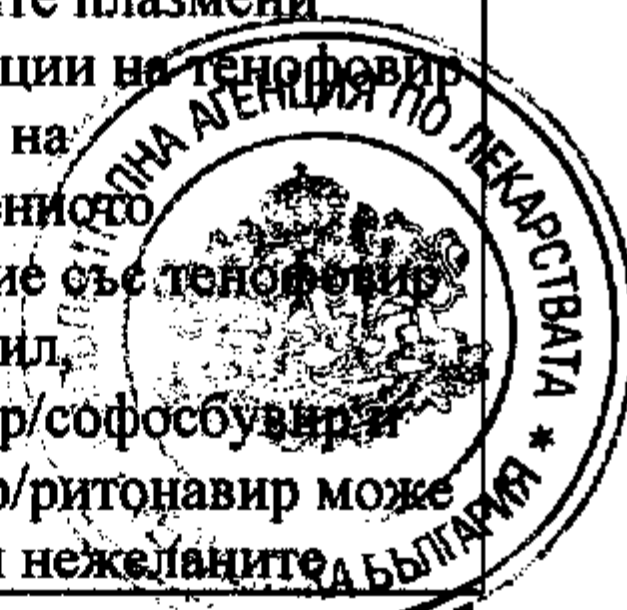
Други взаимодействия

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

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d./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 потенцира 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: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително 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 потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
		да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
НИОТ		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на 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 срещу 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	Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 % C _{min} : ↑ 118 % Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
	<p>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>реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (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>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вж. точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
	Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↑ 64 % C _{min} : ↑ 59 %	
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C _{max} : ↓ 34 % C _{min} : ↓ 34 % Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C _{max} : ↑ 79 % C _{min} : ↑ 163 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
	Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Не се изисква адаптиране на дозата.

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

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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



Кърмене

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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

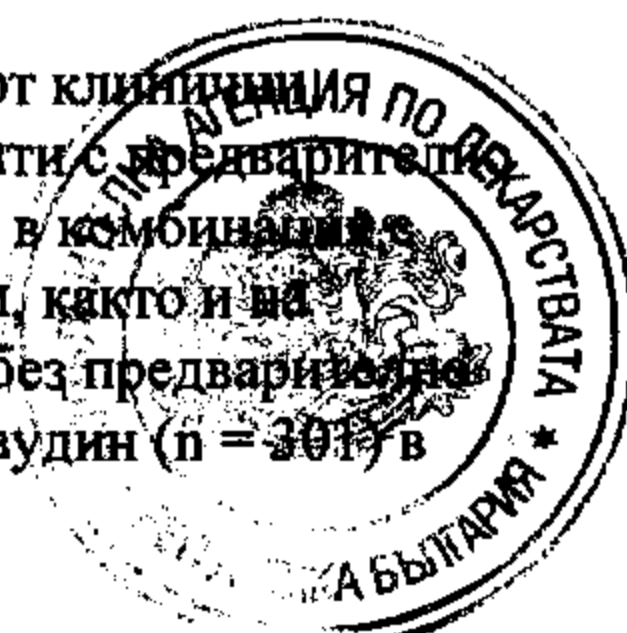
Хепатит В: При около една четвърт от пациентите след лечение с тенофовир дизопроксил може да се очакват нежелани реакции, повечето от които са леки. В клинични проучвания с инфектирани с HBV пациенти най-често появяващата се нежелана реакция към тенофовир дизопроксил е била гадене (5,4 %).

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

Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

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



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

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

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

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

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

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

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението подредени по 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 често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).



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

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия ¹
Нечести:	хипокалиемия ¹
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
Чести:	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на 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, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ² , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения
Чести:	умора

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

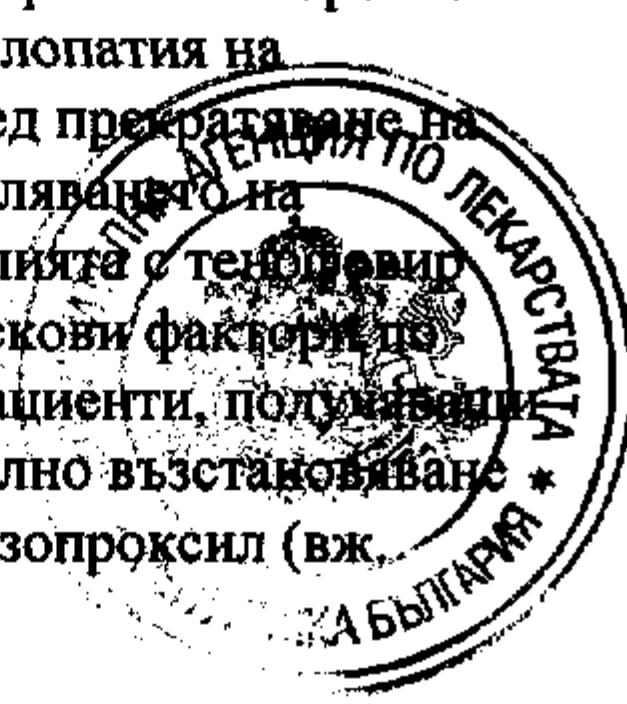
²Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания или при програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n = 7319).

Описание на избрани нежелани реакции

HIV-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

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



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

Синдром на имунна реактивация

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

Остеонекроза

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

Хепатит В:

Екзацербации на хепатита по време на лечението

При проучвания с пациенти без предварително лечение с нуклеозиди повишения на ALT по време на лечението > 10 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти над изходните нива са наблюдавани при 2,6 % от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил. Повишенията на ALT са имали медиана на времето до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаващо лечение и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно натоварване с $\geq 2 \log_{10}$ копия/ml, което е предхождало или е било едновременно с повишаването на ALT. Препоръчва се периодично следене на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

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

Педиатрична популация

HIV-1

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

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



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

Хроничен хепатит В

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

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

Други специални популации

Старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с тенофовир (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 продължително наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Данни, отнасящи се до HIV

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

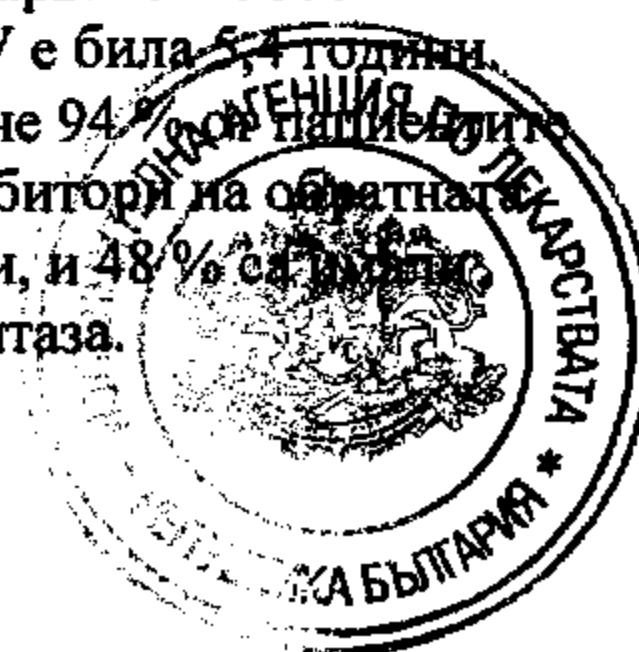
Резистентност: *In vitro* и при някои пациенти (вж. Клинична ефикасност и безопасност) са селектирани щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на обратната транскриптаза. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с предварително антиретровирусно лечение с щамове,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

Клинични проучвания при пациенти с предварително лечение са оценявали анти-HIV активността на тенофовир дизопроксил в доза 245 mg срещу резистентни на нуклеозидни инхибитори 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 били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ mm^3 , средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 \log_{10} копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 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 % са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори, и 48 % са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.



При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (\log_{10}) спрямо изходно ниво (DAVG₂₄), е била $-0,03 \log_{10}$ копия/ml и $-0,61 \log_{10}$ копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg ($p < 0,0001$). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG₂₄), (+13 клетки/mm³ за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу -11 клетки/mm³ за плацебо, $p = 0,0008$). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG₄₈ е бил $-0,57 \log_{10}$ копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm³, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било $4,91 \log_{10}$ копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване $> 100\,000$ копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

При intent to treat анализ (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, в сравнение с 84 % и 80 % в групата на ставудин. При достигане на седмица 144 делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml е бил съответно 71 % и 68 % за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, в сравнение с 64 % и 63 % в групата на ставудин.

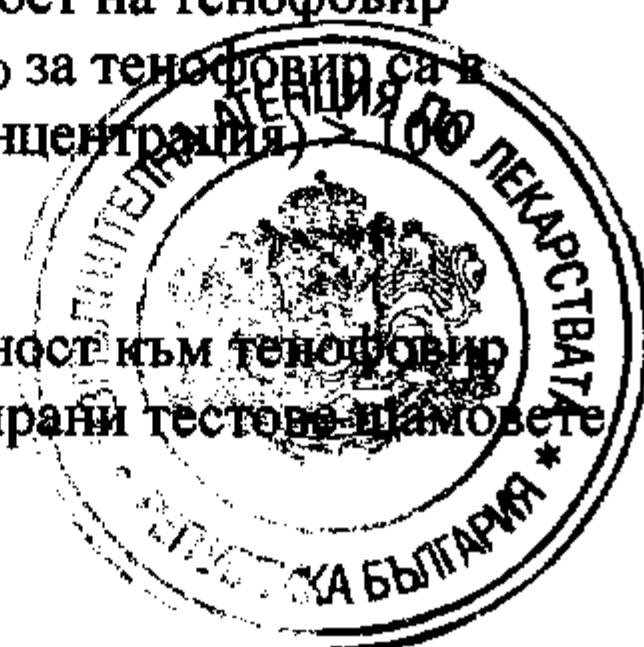
Средната промяна на HIV-1 РНК и на броя на CD4 клетките в сравнение с изходните при достигане на 48-ата седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (съответно $-3,09$ и $-3,09 \log_{10}$ копия/ml; $+169$ и 167 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин).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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 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 пациент в групата на тенофовир дизопроксил (като фумарат) се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

Данни, отнасящи се до HBV

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

Резистентност: Не са установени мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. Клинична ефикасност и безопасност). При клетъчно базирани тестове плазмозете



на HBV, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, които са свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,7 до 3,4 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, които са свързани с резистентност към ентекавир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,6 до 6,9 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtA181V и rtN236T, които са свързани с резистентност към адефовир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти от тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC₅₀ 1,5 пъти повече от тази на дивия тип вирус.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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

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

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

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125
Пълен отговор (%) ^a	71*	49	67*	42
Хистология Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68



Медиана на понижение на нивата на HBV ДНК спрямо изходните ^a	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормализирани нива на	76	77	68*	54
Серология (%) Негативирание на HBeAg/сероконверсия	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05.

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

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

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

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

n/a = неприложимо.

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

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

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

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

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

Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)												
Параметър ^a	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125					
	96 ^b	144 ^a	192 ^a	240 ^a	288 ^a	384 ^c	96 ^b	144 ^c	192 ^b	240 ^a	288 ^a	384 ^a
HBV ДНК (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	84

< 400 копия/ml (< 69 IU/ml)												
ALT (%) Нормализирани нива на ALT [†]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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 HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ^н	0/0	0/0	0/0	0/0 ^к	1/1 ^н	1/1 ^н

^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 двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

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

[†] 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 двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

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

^ж 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^з 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^и 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^й 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^л 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

^м 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^н събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-TDF).

^о 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

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

n/a = неприложимо.

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

Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)												
Параметър ^а	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176						Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90					
	96 ^б	144 ^д	192 ^з	240 ^и	288 ^м	384 ^о	96 ^в	144 ^е	192 ^ж	240 ^л	288 ^н	384 ^п
Седмица												
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	74	72	66	68	68
ALT (%) Нормализирани нива на ALT [†]	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	57



Серология (%)												
Негативиране на HBeAg/сероконверсия	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Негативиране на HBsAg/сероконверсия	5/4	8/6*	11/8*	11/8 ^л	12/8 ^л	15/12 ^л	6/5	8/7*	8/7*	10/10 ^л	11/10 ^л	13/11 ^л

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

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

^c 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^e 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^f 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

^g 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^h 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

ⁱ 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^j 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^k 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).

^l 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

^m 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

ⁿ 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

^o 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250 ^a	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176 ^a	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245

		mg n = 125 [†]		mg n = 90 [†]
Хистологичен отговор ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

[†] 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение.

[†] 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

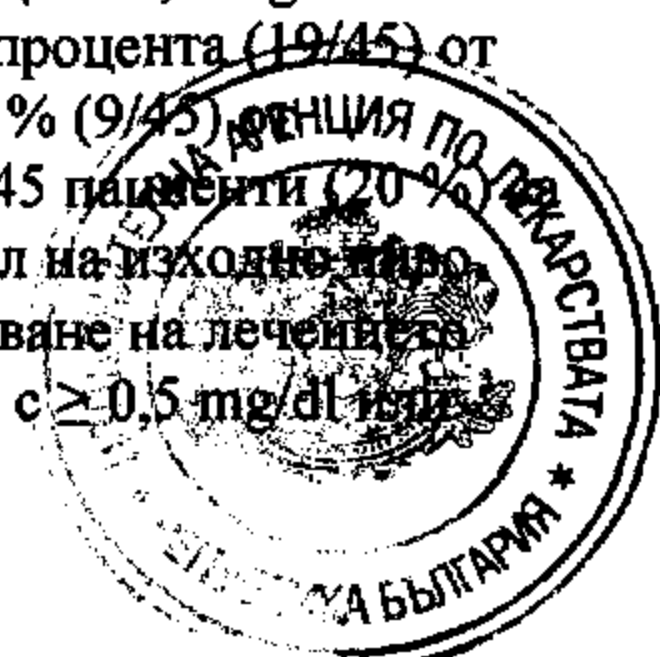
Опит при пациенти с коинфекция с HIV и с предварителна терапия с ламивудин

При едно 48-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване ACTG 5127) средните изходни нива на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log₁₀ копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в 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). Допълнително 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, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща виремия (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57 % от пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,672). Освен това при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,504). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване при 48 седмици (проучване GS-US-174-0108) Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n = 45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 45) и ентекавир (n = 22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В 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 %) имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Копървичните крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумния креатинин с ≥ 0,5 mg/dl или потвърдени серумни фосфати < 2 mg/dl.



При пациенти със 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 DNA < 400 копия/ml след 48 седмици лечение.

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

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

Проучване 174-0108			
Параметър	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/ тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22
Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението)	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5$ mg/dl в сравнение с изходните нива или потвърдени серумни	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 СРТ-	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна в сравнение с изходния MELD-скор	-1,8	-2,3	-2,6

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

^b р-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 и 52 % (11/21) от участниците, приемащи ентекавир, са постигнали HBV ДНК < 400 копия/ml на седмица 168.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на рандомизирано двойнослепо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n = 280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК > 1000 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 четиредесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в рамото на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. 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 $6,5 \log_{10}$ копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/L.

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

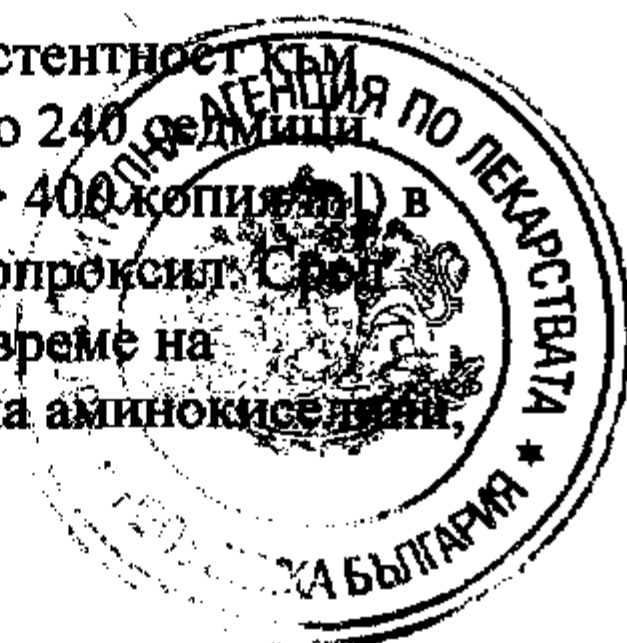
Клинична резистентност

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните 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 двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил, показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните 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 двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил, показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При проучването GS-US-174-0108 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 168 седмици. Налични са сдвоени генотипни данни за HBV изолати от 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 рамото на лечение с тенофовир дизопроксил след седмица 48 е направен генотипен анализ. При никой от участниците не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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



свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 72 седмици. Проведено е генотипно оценяване при всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n = 6) и седмица 72 (n = 5). В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

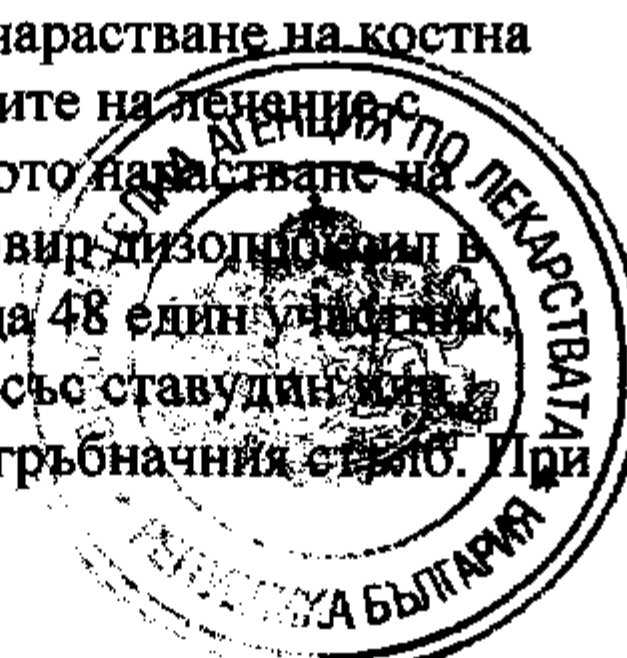
Педиатрична популация

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

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

При проучването GS-US-104-0352 97 пациенти с предварително лечение на възраст от 2 до < 12 години със стабилна вирусна супресия, постигната с лечебни схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани на заместване или на ставудин, или на зидовудин с тенофовир дизопроксил (n = 48), или да продължат първоначалното си лечение (n = 49) в продължение на 48 седмици. През седмица 48 83 % от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92 % от пациентите в групата на лечение със 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 -0,386 в изходната точка. Средните промени през седмица 48 (краят на рандомизираната фаза) са били 0,032 и 0,087 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,184 и -0,027 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на 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-скорвете са се намалили с -0,012 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,338 за цялото тяло. КМП Z-скорвете 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 (медiana на експозицията с тенофовир дизопроксил 104 седмици).

Хроничен хепатит В: При проучването GS-US-174-0115 106 HBeAg негативни и HBeAg положителни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, повишени серумни нива на ALT (≥ 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 били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88 % (46/52) от пациентите в групата на лечение с дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74 % (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в сравнение с 31 % (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n = 20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n = 32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n = 6). При 95 % от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83 % от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72 96 % (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, 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.

При нито един участник не е достигната първичната крайна точка по отношение на безопасността от 6 % намаляване на КМП на лумбалната част на гръбначния стълб. При участници, получаващи тенофовир дизопроксил или плацебо, средният (SD) КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил -0,43 (0,764) и -0,28 (0,813), а средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,20 (1,126) и -0,26 (0,878) на изходното ниво. Средната (SD) промяна на КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб от изходното ниво до седмица 72 при участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, е била -0,05 (0,310) и 0,07 (0,377) при тези, получаващи плацебо. Средната промяна на общия телесен КМП Z-скор при участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, е била -0,15 (0,379) и 0,06 (0,361) при тези, получаващи плацебо. КМП Z-скорвете не са коригирани за ръст и тегло. Средното процентно нарастване на общата телесна КМП и КМП на лумбалната част на гръбначния стълб от изходното ниво до седмица 72 е било съответно 2,84 % и 4,95 % при участници, получаващи тенофовир дизопроксил. Тези средни процентни нараствания на общата телесна КМП и КМП на лумбалната част на гръбначния стълб са били съответно 2,53 % и 3,19 % по-ниски в сравнение с участници, получаващи плацебо. Тринайсет участници от групата на тенофовир дизопроксил и 2-ма от групата на плацебо са имали намаляване на КМП на гръбначния стълб с > 4 %.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява водно-разтворим естерен *prodrug*, който *in vivo* се конвертира бързо в тенофовир и формалдеhid.

В клетките тенофовир се конвертира в тенофовир монофосфат и в активната съставка –



тенофовир дифосфат.

Абсорбция

След пероралното приложение на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV пациенти, тенофовир дизопроксил се абсорбира бързо и се конвертира до тенофовир. Прилагането на многократни дози тенофовир дизопроксил, приети с храна, при инфектирани с HIV пациенти води до следните средни (% CV) стойности за C_{max} , AUC и C_{min} за тенофовир: съответно 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·h/ml и 64,4 (39,4 %) ng/ml. Максималните серумни концентрации на тенофовир се наблюдават до един час при прием на гладно и два часа след прием с храна. Пероралната бионаличност на тенофовир след прием на тенофовир дизопроксил на гладно е около 25 %. Приложението на тенофовир дизопроксил с богата на мазнини храна увеличава пероралната бионаличност, като AUC за тенофовир се повишава с около 40 % и C_{max} – с около 14 %. Медианната C_{max} в серума след прилагане на първата доза тенофовир дизопроксил при пациенти, приели храна, варира от 213 до 375 ng/ml. Въпреки това, приемът на тенофовир дизопроксил с лека храна няма значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир.

Разпространение

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

Биотрансформация

In vitro проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати за CYP450 ензимите. Освен това, при концентрации значително по-високи (около 300 пъти) от наблюдаваните *in vivo* тенофовир не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от някои от основните изоформи на CYP450 при хора, включени в биотрансформацията на лекарства (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). В концентрация 100 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. На базата на тези данни е малко вероятно да се развият клинично значими взаимодействия, включващи тенофовир дизопроксил и лекарствени продукти, метаболизирани от CYP450.

Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената 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 транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

Линейност/нелинейност

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

Възраст

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



Пол

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

Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

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

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

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след 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 $CrCl > 80$ ml/min; леко увреждане при $CrCl = 50-79$ ml/min; умерено увреждане при $CrCl = 30-49$ ml/min и тежко увреждане при $CrCl = 10-29$ ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2185 (12 %) ng h/ml при участници с $CrCl > 80$ ml/min съответно до 3064 (30 %) ng h/ml, 6009 (42 %) ng h/ml и 15 985 (45 %) ng h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен интервал на прилагане) при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да доведат до по-високи пикови плазмени концентрации и по-ниски 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) ($CrCl < 10$ ml/min), при които се налага хемодиализа, концентрациите на тенофовир значително се повишават между отделните диализи, достигайки средна C_{max} от 1032 ng/ml и средна AUC_{0-48h} от 42 857 ng 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, които вече имат КСБЗ и при които се налага диализа (вж. точка 4.2).

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

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

Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, но с различно по степ



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 пробанди 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 2050 (50,8 %) ng h/ml, сравнено с 289 (46,0 %) ng/ml и 2310 (43,5 %) ng h/ml при участници с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8 %) ng/ml и 2740 (44,0 %) ng h/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 с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза безводна

Микрокристална целулоза 112 (E460)

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Кроскармелоза натрий (E466)



Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Титанов диоксид (E171)

Поли (Винил алкохол) (E1203)

Макрогол 4000 (E1521)

Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

След първоначално отваряне: 30 дни при съхранение при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен (PP) и контейнер от HDPE, съдържащ силикагел и 30 филмирани таблетки.

Количество в една опаковка:

30 (1 x 30) филмирани таблетки

Груповите опаковки съдържат: 90 (3 x 30) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd.
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4,
Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann SGN 3000,
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

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



Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ}
Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

