

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир дизопроксил Акордфарма 245 mg филмирани таблетки

Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg film-coated tablets

ИЗДАТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190022
Разрешение №	6724
ВГ/МА/МР -	18-11-2024
Сертификат №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 159,196 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, с бадемовидна форма, с приблизителни размери 16,9 mm на дължина и 10,4 mm на ширина, с вдлъбнати релефни означения „Н” от едната страна и „123” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1

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

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

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

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

Инфекция с хепатит В

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

- компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, трайно повишени стойности на аланин-аминотрансферазата (ALT) в серума и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).



- доказано резистентен към ламивудин вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

HIV-1 и хроничен хепатит В

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

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

Тенофовир дизопроксил се предлага и като гранули 33 mg/g за лечение на инфекция с HIV-1 и хроничен хепатит В при възрастни или юноши, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща.

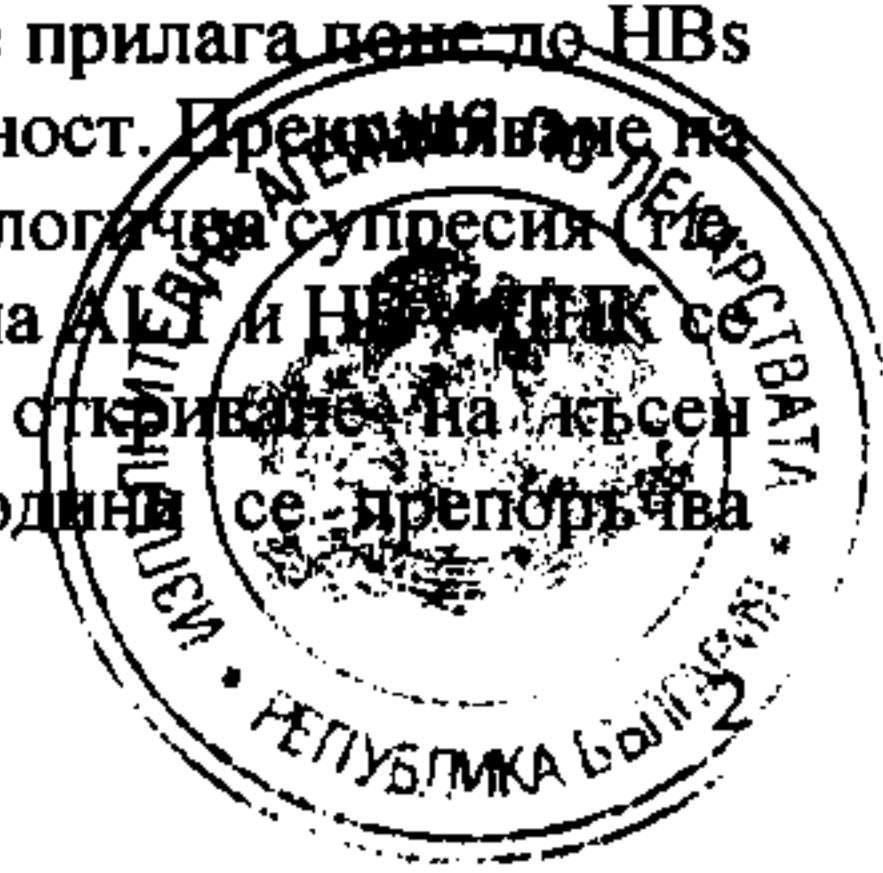
Решението за лечение на педиатрични пациенти (юноши) трябва да се основава на внимателна преценка на индивидуалните нужди на пациента и да е съгласно настоящите насоки за лечение на деца, включително и на значението на хистологичните данни на изходно ниво. Ползите от дългосрочната вирусологична супресия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

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

Продължителност на терапията при възрастни и юноши с хроничен хепатит В

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

- При HBeAg положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 12 месеца след като се потвърди HBe сероконверсия (негативиране на HBeAg и на HBV ДНК с установяване на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях поне 3-6 месеца) или до HBs сероконверсия или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението стойностите на ALT и HBV ДНК в серума трябва да се проследяват редовно, за да се открие късен вирусологичен рецидив.
- При HBeAg негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. Прекратяване на лечението може да се обмисли и след постигане на стабилна вирусологична супресия (т.е. в продължение на поне 3 години), при условие че серумните нива на ALT и HBV ДНК се проследяват редовно след прекратяване на лечението с цел откриване на късен вирусологичен рецидив. При продължително лечение над 2 години се препоръчва



редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

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

Педиатрична популация

Тенофовир дизопроксил се предлага и като гранули за лечение на HIV-1 инфекция и хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и като таблетки с по-малко количество на активното вещество за лечение на HIV-1 инфекция и хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години (вж. точка 5.1). Моля направете справка с кратката характеристика на продукта за тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули и тенофовир дизопроксил 123 mg, 163 mg и 204 mg филмирани таблетки.

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

Пропусната доза

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

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Възрастни

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова, при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, тенофовир дизопроксил трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. При възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти на хемодиализа, се препоръчва намалена дневна доза тенофовир дизопроксил. Тенофовир дизопроксил Акордфарма се предлага само като 245 mg филмирани таблетки. Може да се провери за наличност на други подходящи лекарствени форми.

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

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

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

Ако приложението на по-ниска доза не е възможно, филмираните таблетки от 245 mg може да се прилагат на удължени интервали. Приложението на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва въз основа на моделиране на фармакокинетичните данни от единична доза при HIV- отрицателни и неинфектирани с HBV участници с различни степени на бъбречно



увреждане, вкл. краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ хемодиализа, но не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

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

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

Тези промени на интервала на приложение не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият интервал на приложение на Тенофовир дизопроксил Акордфарма 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, приложение веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всеки с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

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

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

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

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

Начин на приложение

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

По изключение, за пациентите, които имат особени затруднения с преглъщането, Тенофовир дизопроксил Акордфарма 245 mg филмирани таблетки може да се разтрошат и разтворят в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок, и да се изпият незабавно.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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).



хепатит В).

Хепатит В

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Поведение в зависимост от бъбречната функция

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

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир



дизопроксил се прилага едновременно с НСПВЛ, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

Бъбречно увреждане

Безопасността на тенофовир дизопроксил по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 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 приложение трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти върху костите

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

Наблюдавано е понижение на костната минерална плътност (КМП) с тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания с продължителност до 144 седмици при пациенти инфектирани с HIV или HBV (вж. точки 4.8 и 5.1). Тези понижения на КМП като цяло се подобряват след прекратяване на лечението.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор.

Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограничените на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза или с анамнеза за костни фрактури.

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



консултации.

Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Поведение по отношение на бъбречната функция

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

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

Бъбречно увреждане

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

Ефекти върху костите

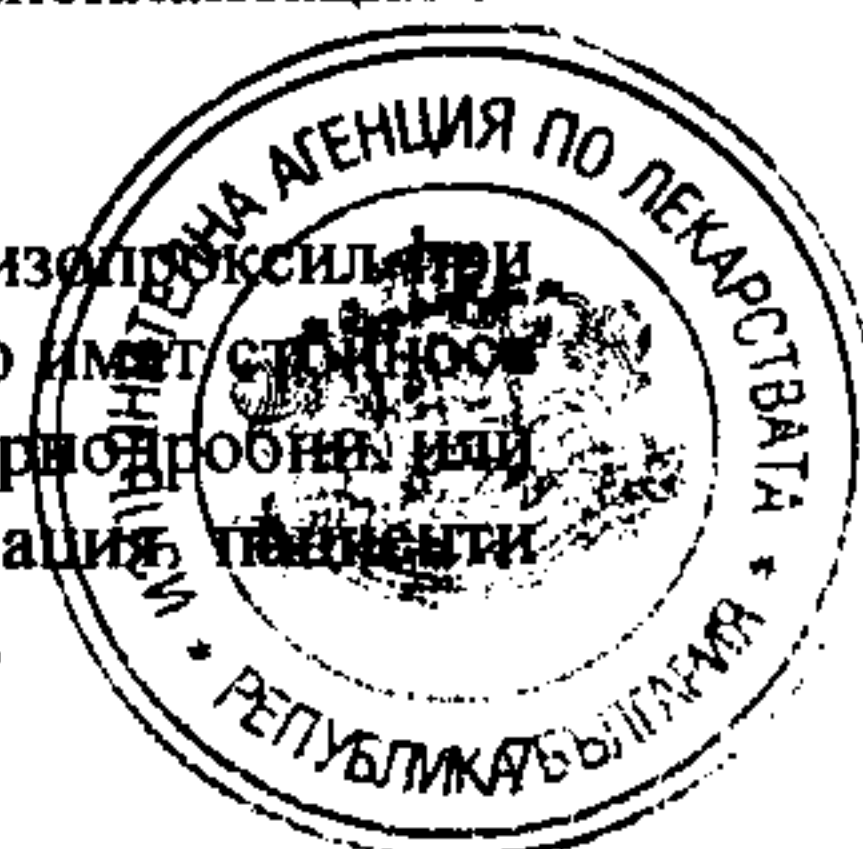
Тенофовир дизопроксил може да причини намаление на КМП. Ефектът на свързаните с тенофовир дизопроксил промени на КМП върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи фрактури са неясни (вж. точка 5.1).

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

Чернодробно заболяване

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

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат стойности 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 стойностите на ALT в серума. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на стойностите на ALT в серума при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на стойностите на ALT в серума обикновено не се съпровожда с повишаване на концентрации на билирубин в серума или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

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

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

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

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

Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир или софосбувир/велпатасвир повишава концентрацията на тенофовир в плазмата, особено когато се използва заедно в схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен усилител (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир или софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен усилител не е установена. Потенциалните ползи и рискове, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир или софосбувир/велпатасвир 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 или софосбувир/велпатасвир и усилен HIV протеазен инхибитор трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите



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

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози може да увредят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре 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 (хиперлакемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

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

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

Остеонекроза

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

Старческа възраст

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

Помощни вещества

Тенофовир дизопроксил Акордфарма 245 mg филмирани таблетки съдържа помощни вещества монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се юже, че



практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Не се препоръчва едновременно приложение

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

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

Диданозин

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

Лекарствени продукти с бъбречно елиминиране

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

Трябва да се избягва приложението на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до 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 приложение с тенофовир дизопроксил.

Други взаимодействия

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

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху концентрациите на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир (300 ВД/100 ВД)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни



	Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 ДПД/100 ДПД)	Лопинавир/Ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 ДПД)	Дарунавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

НИОТ

Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4). Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за вирусен неуспех в рамките на няколко проучвания в комбинации за лечение на инфекция с HIV-1.
-----------	--	---



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 ВД) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Повишените концентрации на тенофовир в плазмата в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Повишените концентрации на тенофовир в плазмата в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/



	Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	софосбувир и фармакокинетичен усилител (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).



Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Емтрицитабин/Рилпивирин/ Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Долутегравир (50 mg ВД)/ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ледипасвир: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Долутегравир: 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 увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
	Тенофовир: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	



Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Атаназавир/Ритонавир (300 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Велпатасвир: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Атаназавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атаназавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин:	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).



	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Лопинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Ралтегравир (400 mg ДПД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ралтегравир: AUC: ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).



	C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max} : ↑ 46% C_{min} : ↑ 70%	
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C_{max} : ↓ 47% C_{min} : ↓ 57% Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% C_{max} : ↑ 77% C_{min} : ↑ 121%	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир със схеми на лечение, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).



	C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: : AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg ВД)³ + Дарунавир (800 mg ВД) + Ритонавир (100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дорунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).
Софосбувир (400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%	Не се налага адаптиране на дозата.



	Ефавиренц: AUC:↔ C _{max} :↔ C _{min} :↔ Емтрицитабин: AUC:↔ C _{max} :↔ C _{min} :↔ Тенофовир: AUC:↔ C _{max} :↑25% C _{min} :↔	
--	---	--

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

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

³ Проучване, проведено с допълнение на воксилапревир 100 mg, за да се постигне очакваната експозиция на воксилапревир при пациенти, инфектирани с HCV.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

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



За да се избегне предаването на HIV на кърмачето се препоръчва майки с HIV да не кърмят децата си.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

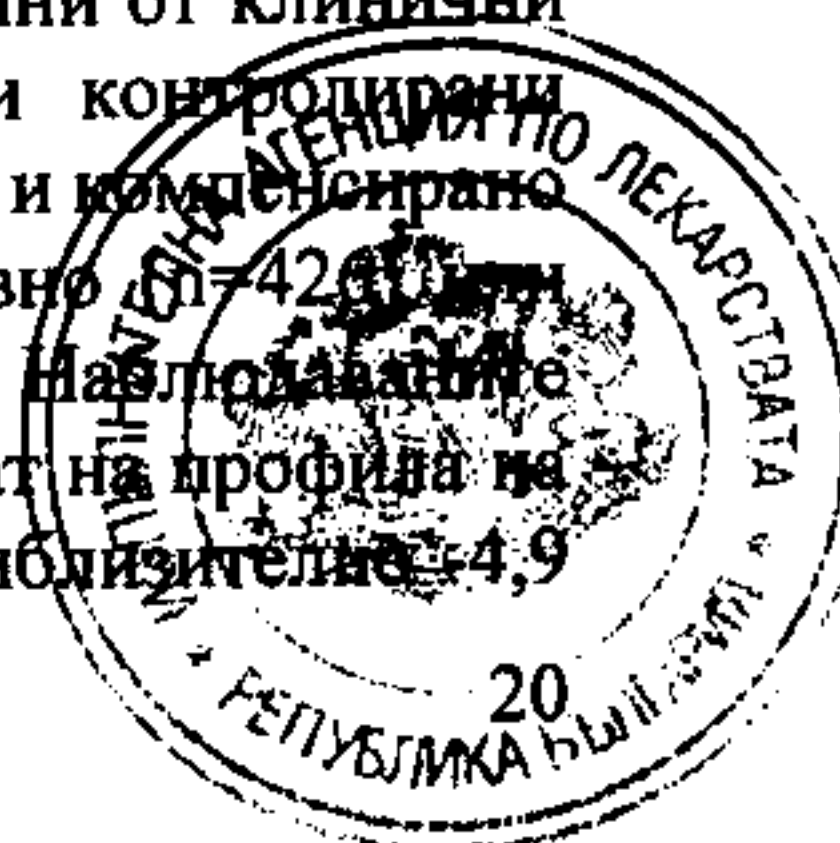
Има съобщения за остри екзацербации на хепатит при пациенти на лечение, както и при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В (вж. точка 4.4).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

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

Клинични проучвания при хепатит В: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани сравнителни проучвания, в които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=420) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215), в продължение на 48 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции при продължаване на лечението за 384 седмици съответстват на профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително 4,9



ml/min (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) или $-3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (като се използва уравнението за модифициране на диетата при бъбречни заболявания [MDRD]) след първите 4 седмици от лечението, степента на годишно намаляване на бъбречната функция след изходна стойност, съобщена при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, е $-1,41 \text{ ml/min}$ на година (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) и $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ на година (като се използва уравнението за MDRD).

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

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

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

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

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

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

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

Честота	Тенофовир дизопроксил
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Много чести:	хипофосфатемия ¹
Нечести:	хипокалиемия ¹
Редки:	лактатна ацидоза
Нарушения на нервната система:	



Много чести:	замаяност
Чести:	главоболие
Стомашино-чревни нарушения:	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
Хепатобилиарни нарушения:	
Чести:	повишени стойности на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	
Чести:	понижена костна минерална плътност ³
Нечести:	рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1,2} , миопатия ¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	
Нечести:	повишени стойности на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ² , нефрогенен безвкусен диабет
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	
Много чести:	астения
Чести:	умора

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

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

³ Честотата на тази нежелана реакция е оценена въз основа на данни за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

Описание на избрани нежелани реакции

HIV-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

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

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна



ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

HIV-1:

Метаболитни параметри

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

Синдром на имунна реактивация

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

Остеонекроза

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

Хепатит В:

Екзацербации на хепатита по време на лечението

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

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

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

Педиатрична популация

HIV-1

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

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

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на tubulopatia на



проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

Хроничен хепатит В

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

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

Други специални популации

Старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; средният хемодиализен клирънс на тенофовир



е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Данни, отнасящи се до HIV

Антивирусна активност срещу HIV *in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50% инхибиране (EC_{50}) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1 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, E, F, G и О и срещу HIV_{BAI} в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ в MT-4 клетки.

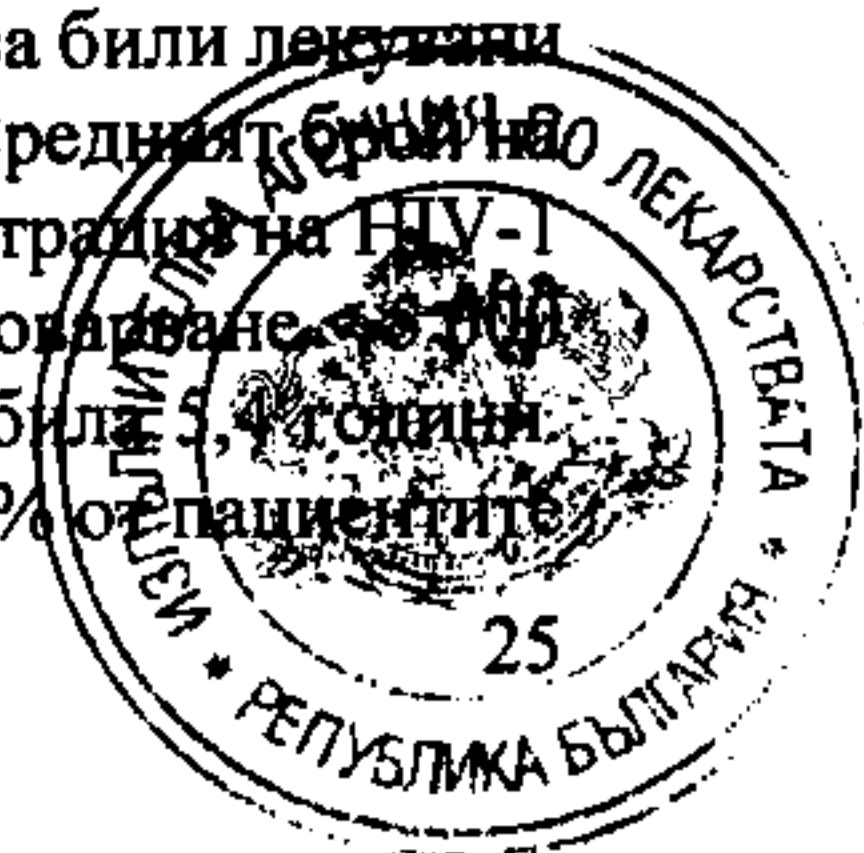
Резистентност: *In vitro* и при някои пациенти (вж. Клинична ефикасност и безопасност) са селектирани щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на обратната транскриптаза. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с предварително антиретровирусно лечение с щамове,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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ mm^3 , средната изходна концентрация на HIV-1 РНК в плазмата е била 3,4 $\log_{10}$ копия/ml (78% от пациентите имали вирусно натоварване ≥ 1000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите



са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58% са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори, и 48% са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

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

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

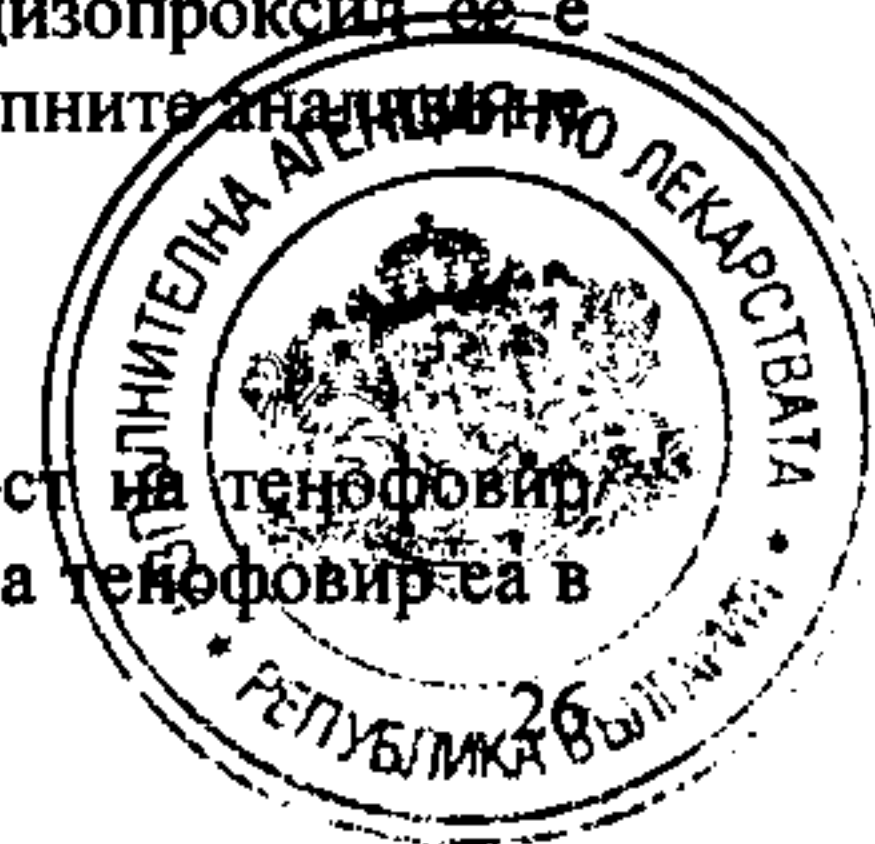
При intent to treat анализ (липсата на данни и включване на друга антиретровирусна терапия (АРТ) се приемат за неуспех) частта на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml при достигане на 48-ата седмица от лечението е била съответно 80% и 76% за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg, сравнено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

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

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

Данни, отнасящи се до HBV

In vitro антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC50 за тенофовир са в



интервала 0,14 до 1,5 $\mu\text{mol/l}$, със стойности за CC_{50} (50% цитотоксична концентрация) $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Резистентност: Не са установени мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. Клинична ефикасност и безопасност). При клетъчно базирани тестове щамове на HBV, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, които са свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,7 до 3,4 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи мутациите rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, които са свързани с резистентност към ентекавир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,6 до 6,9 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи мутациите rtA181V и rtN236T, които са свързани с резистентност към адефовир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти от тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC_{50} 1,5 пъти повече от тази на дивия тип вирус.

Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-US-174-0103 делът на пациентите с нормализиране на стойностите на ALT и постигнали негативирание 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

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
Параметър	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250	Адефовир дипивоксил 10 mg n=125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176	Адефовир дипивоксил 10 mg n=90



Пълен отговор (%)^a	71*	49	67*	12
Хистология Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68
Средно понижение на стойностите на HBV ДНК спрямо изходните^c (log ₁₀ копия/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT(%) Нормализирани стойности на ALT _T	76	77	68*	54
Серология (%) Негативиране на HBeAg/сероконверсия Негативиране на HBsAg/сероконверсия	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

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

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

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

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

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

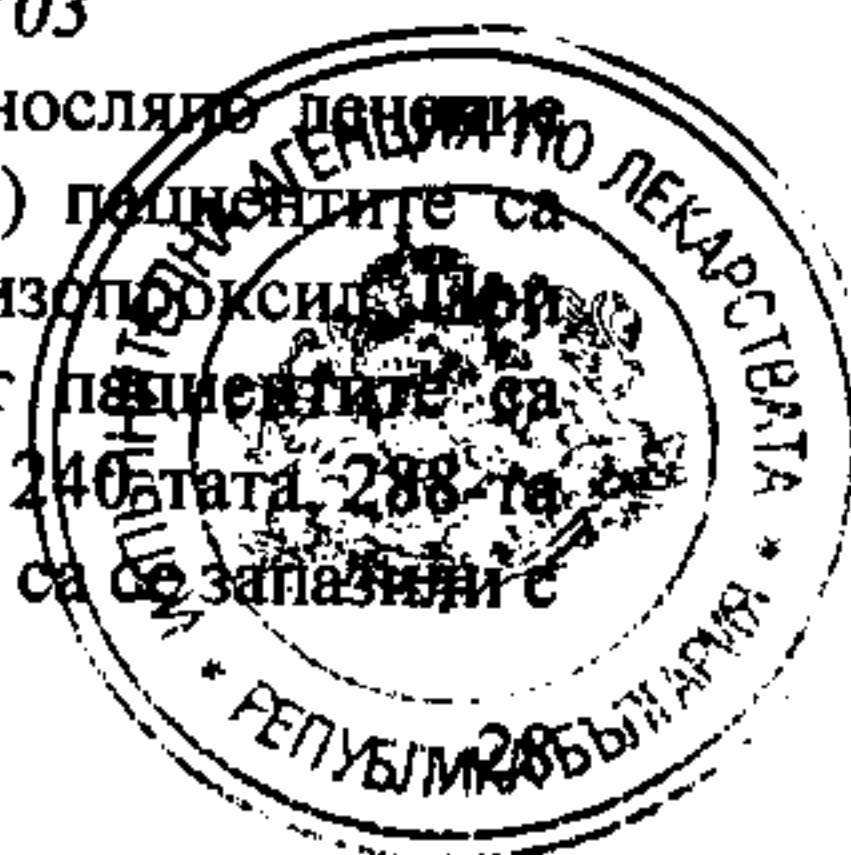
n/a = неприложимо.

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

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

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

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



продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблици 4 и 5 по-долу).

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

Параметър ^a	Проучване 174-0102(HBeAg негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125					
Седмица	96 ^b	144 ^d	192 [*]	240 ⁿ	288 ^l	384 ^o	96 ^a	144 ^e	192 ³	240 ^h	288 ^m	384 ⁿ
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT(%) Normalised ALT ^d	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 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

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

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

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

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

³ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

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

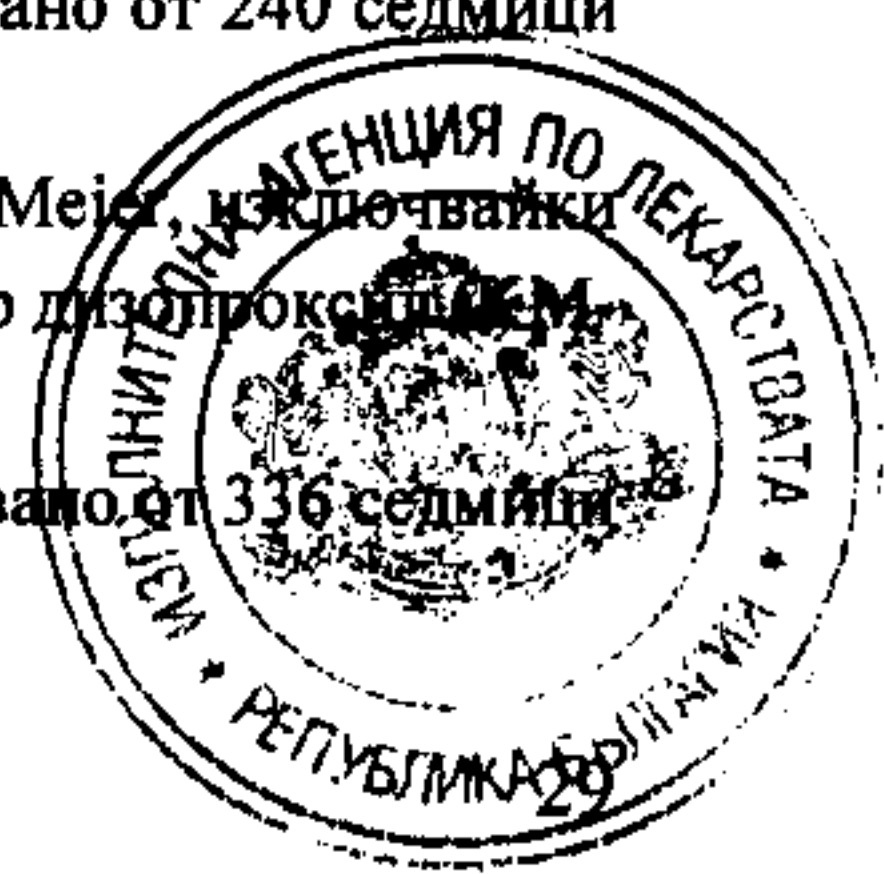
^k Един пациент от тази група става HBsAg отрицателен за първи път при визитата през 240-тата седмица и е продължил участието си в проучването към момента на заключване на базата данни. Негативирането на HBsAg при този участник е потвърдено при следващата визита.

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

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

ⁿ Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (EMT+TDF).

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



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

n/a = неприложимо.

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

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

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

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

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

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

^с Четиридесет и осем 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, включително данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-ITT).

³ Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

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

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

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

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

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

^п Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици



отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

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

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

Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg негативни 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 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125 ^г	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90 ^г
Хистологичен отговор ^{a,6} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

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

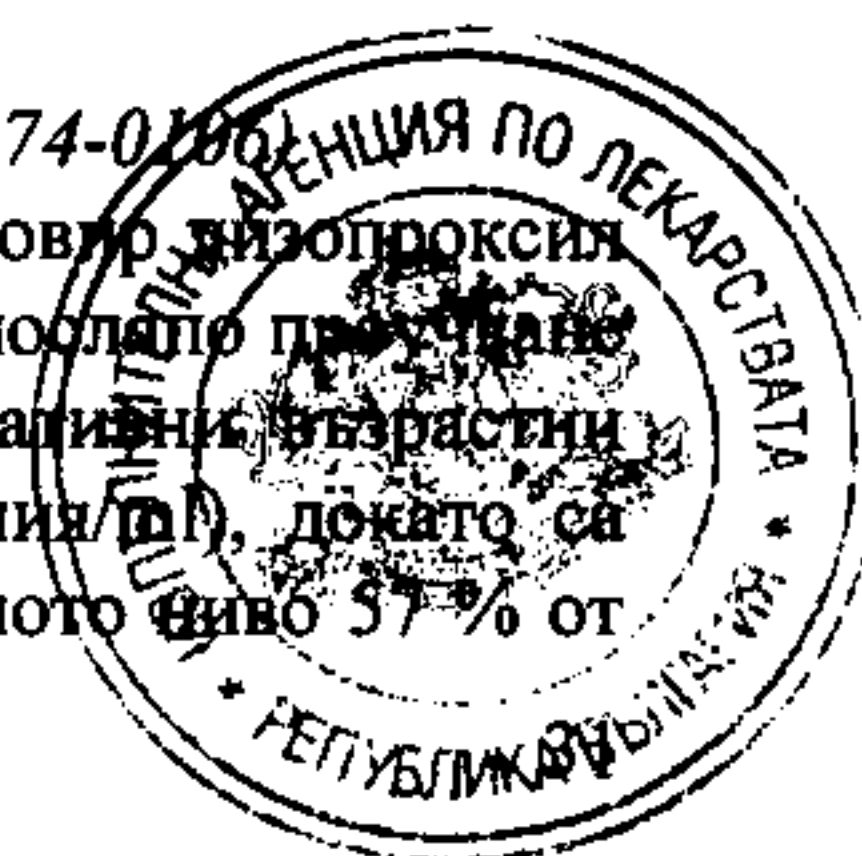
^г Четиридесет и осем седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

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

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), включващо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща виремия (HBV ДНК $\geq$ 1 000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57% от



пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p=0,672$). Освен това, при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p=0,504$). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

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

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

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

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

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

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg ($n=45$)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg ($n=45$)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) ($n=22$)
Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на креатинина в серума с $\geq 0,5$ mg/dl в сравнение с изходните стойности	4 (9%)	3 (7%)	



или потвърдени фосфати в серума < 2 mg/dl n (%) ^b			
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 CPT в сравнение с изходните стойности n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна в сравнение с изходната CPT-стойност	-0.8	-0.9	-1.3
Средна промяна в сравнение с изходната MELD-стойност	-1.8	-2.3	-2.6

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

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

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

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

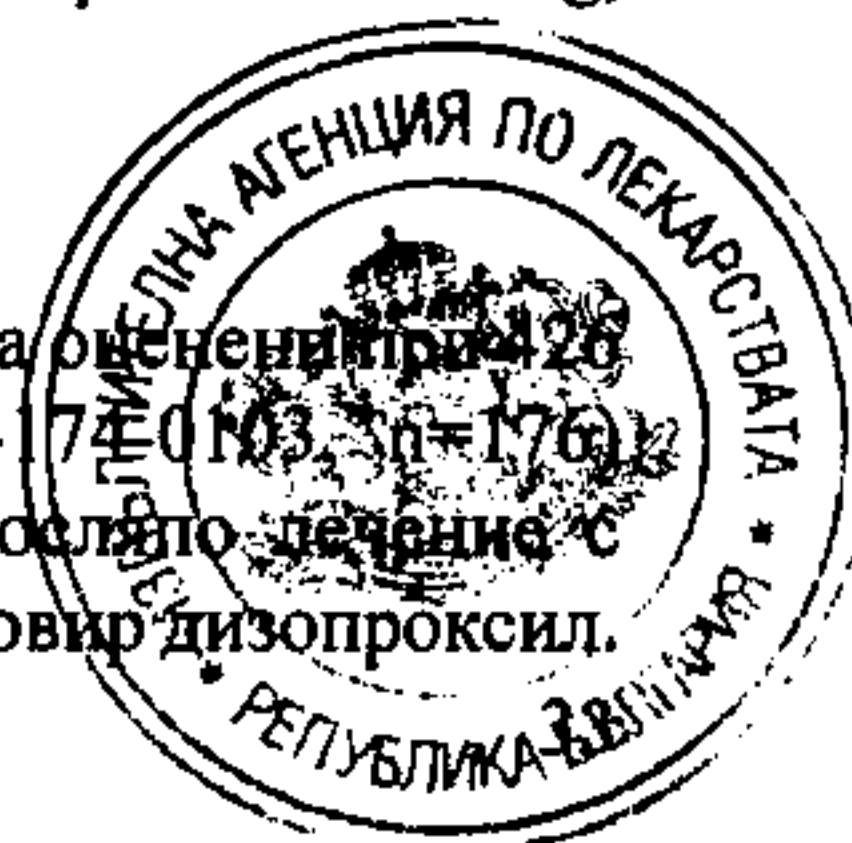
Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV на 240-та седмица (проучване GS-US-174-0121)

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

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

Клинична резистентност

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните стойности са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил.



Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

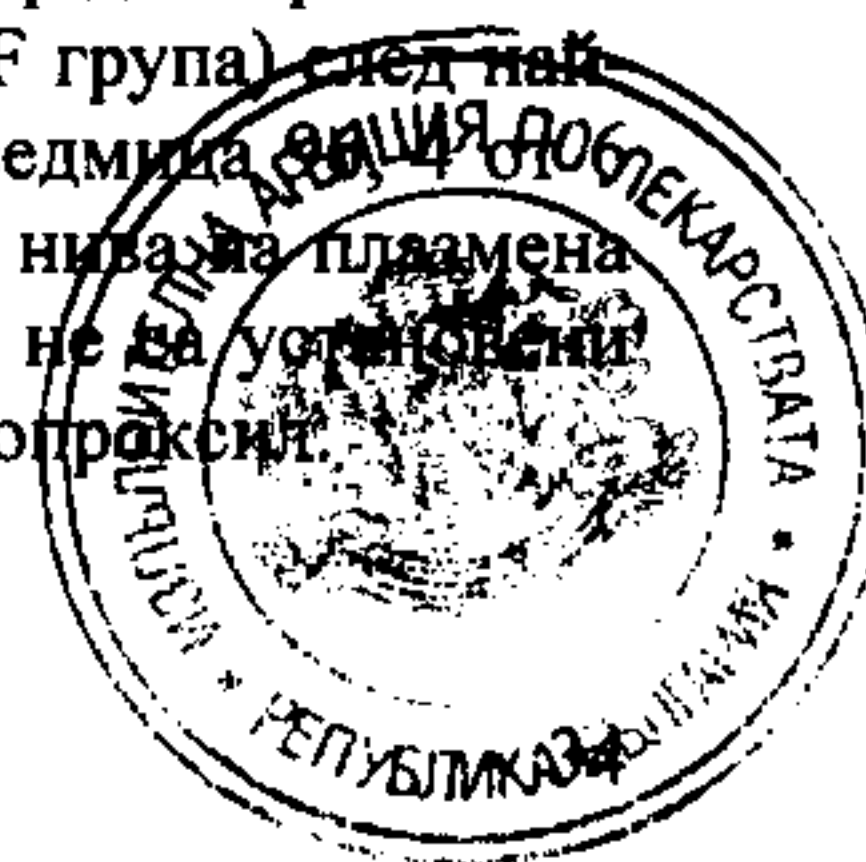
Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните стойности са оценени при 215 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=90) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, а след това са преминали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

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

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

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

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



Педиатрична популация

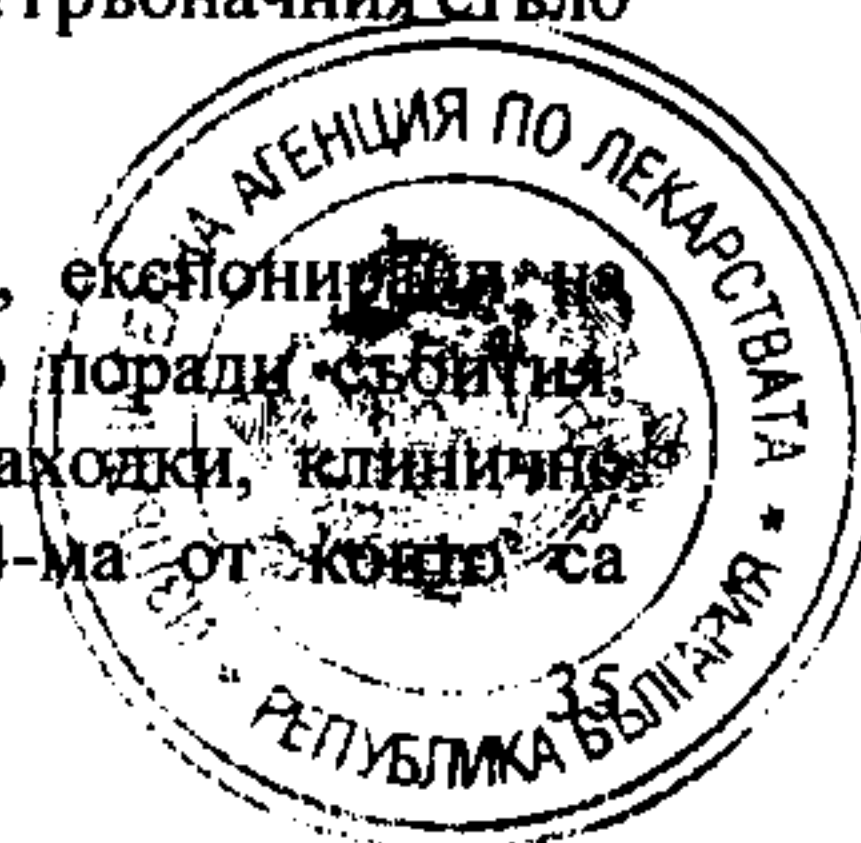
HIV-1: В проучването GS-US-104-0321, 87, инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение на възраст от 12 до < 18 години са били лекувани с тенофовир дизопроксил (n=45) или плацебо (n=42) в комбинация с оптимизирано основно лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването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

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

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

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

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



прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 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 ≥ 105 копия/ml, повишени стойности на ALT в серума (≥ 2 x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени стойности на ALT в серума през последните 24 месеца] са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74% (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95% от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83% от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72, 96% (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК ≥ 105 копия/ml, стойности на ALT в серума > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормални стойности на ALT през седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

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

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

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.44 (0.920)	-0.23 (0.920)



Средна (SD) промяна в Z-скара за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво ^a	НП	НП	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скара за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво ^a	НП	НП	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Най-малко 6% понижение на средната КМП на лумбалните прешлени ^b	НП	НП	1,9 % (1 участник)	0 %	3,8 % (2-ма участници)	3,7 % (2-ма участници)
Най-малко 6% понижение на средната КМП на цялото тяло ^b	НП	НП	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	НП	НП	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	НП	НП	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

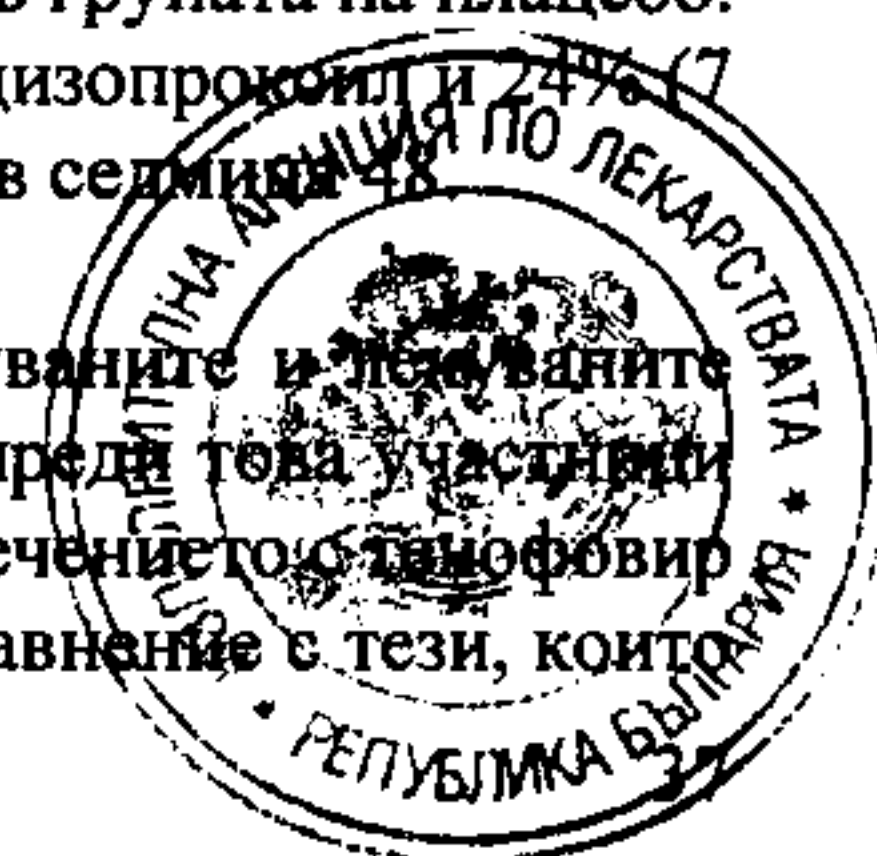
НП = неприложимо

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

^b Първична крайна точка за безопасност до седмица 72

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

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни.



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

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

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

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

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени ^a	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходно ниво ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло ^a	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходно ниво ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Кумулативна честота ≥4% понижение	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%



спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени ^a						
Кумулативна честота $\geq 4\%$ понижение спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

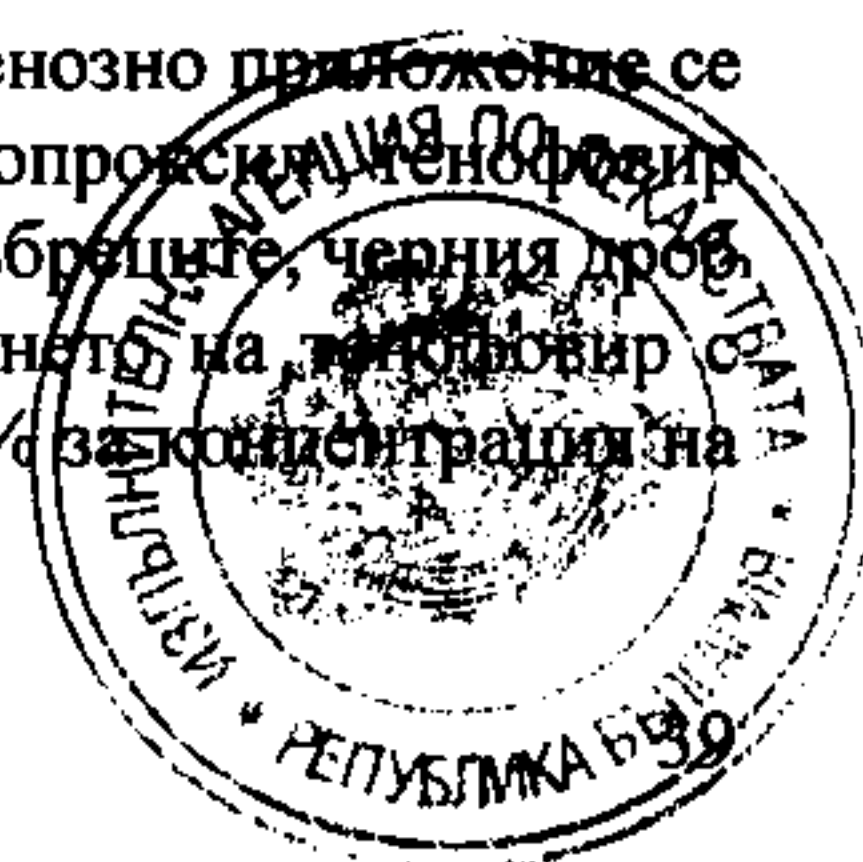
В клетките тенофовир се превръща в тенофовир монофосфат и в активната съставка – тенофовир дифосфат.

Абсорбция

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

Разпределение

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



Биотрансформация

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

Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80% от приложената 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 приложение 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при което и да е ниво на дозата.

Възраст

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

Пол

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

Етническа принадлежност

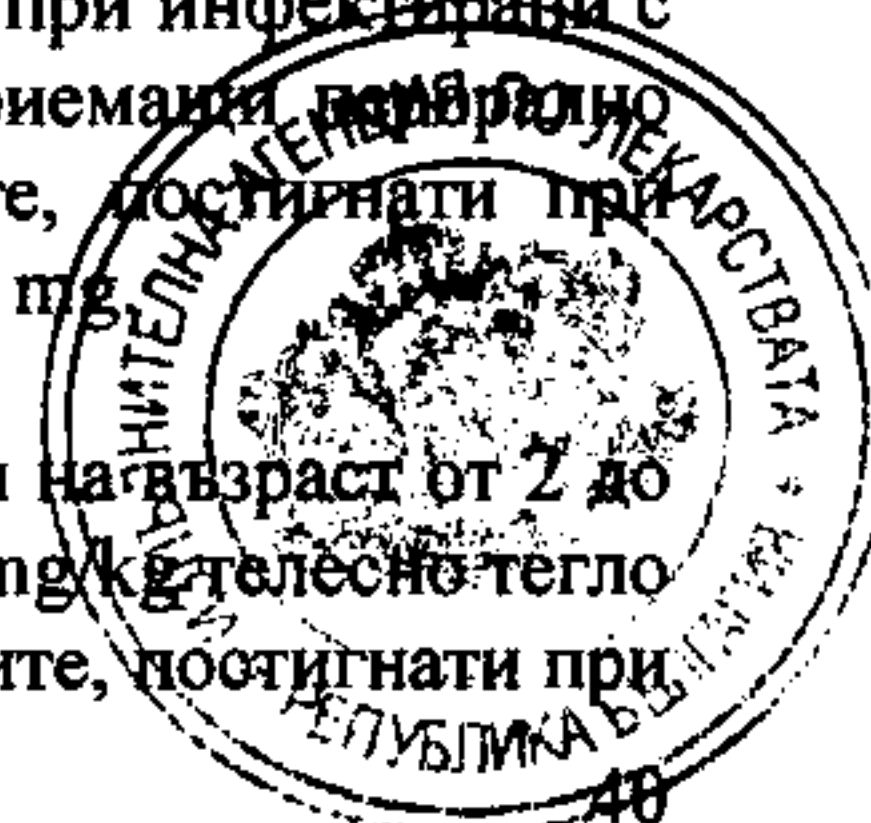
Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

HIV-1: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в равновесно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса ≥ 35 kg. Средните ($\pm$ SD) стойности на C_{max} и AUC_{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.

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



инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след приложение на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl) (нормална бъбречна функция при CrCl > 80 ml/min; леко увреждане при CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане при CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане при CrCl = 10-29 ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) ng•h/ml при участници с CrCl > 80 ml/min съответно до 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml и 15 985 (45 %) ng•h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. 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 1 032 ng/ml и средна AUC_{0-48h} от 42 857 ng•h/ml в рамките на 48 часа.

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

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

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

Чернодробно увреждане

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

Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролиферирални 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 остеомалация (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 щамове, 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 фумарат, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Кроскармелоза натрий (E 468)

Магнезиев стеарат (E 470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E 1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка с Алуминий//PVC/ Алуминий/ОРА блистери (с единични дози), съдържащи 30x1 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Warszawa, Mazowieckie
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20190022

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

Дата на първо разрешаване: 01.02.2019 г.
Дата на последно подновяване: 04.06.2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2024 г.

