

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celovir, 245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirus disoproxilum*) w postaci tenofowiru dizoproksylu fumaranu (300 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane barwy białej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Zakażenie HIV-1*

Produkt leczniczy Celovir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1.

U osób dorosłych wykaz korzyści, jakie daje fumaran tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg w zakażeniu HIV-1, oparto na wynikach jednego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, obejmującego także pacjentów z wysokim mianem wirusa (>100 000 kopii/ml) oraz badań z udziałem pacjentów uprzednio poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zakończonej niepowodzeniem na wczesnym jej etapie (<10 000 kopii/ml, gdzie większość pacjentów miała <5 000 kopii/ml), zaś fumaran tenofowiru dizoproksylu dodano do ustalonego schematu terapii podstawowej (zasadniczo obejmującej trzy leki).

Produkt leczniczy Celovir wskazany jest również do leczenia zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do <18 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Celovir pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.

##### *Zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B*

Produkt leczniczy Celovir jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1);
- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1)

- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz 4.4, 4.8, 5.1).

Produkt Celovir jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV i (lub) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu Celovir do leczenia HIV lub do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

#### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Optymalna długość leczenia jest nieznana. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

U osób dorosłych, dla których nie jest odpowiedni produkt leczniczy w postaci tabletek, przeznaczony jest fumaran tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu 33 mg/g.

#### *Dzieci i młodzież*

HIV-1: u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg zalecana dawka produktu Celovir to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę, doustnie z posiłkiem (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Fumaran tenofowiru dizoproksylu występuje również w postaci granulatu 33 mg/g do stosowania u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do <12 lat i w postaci tabletek o mocy 123 mg, 163 mg i 204 mg do stosowania u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do <12 lat (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg zalecana dawka produktu Celovir to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę, doustnie z posiłkiem (patrz punkty 4.8 i 5.1). Optymalna długość leczenia jest obecnie nieznana.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku od 2 do <12 lat lub o masie ciała <35 kg. Nie ma dostępnych danych.

U pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, dla których nie jest odpowiedni produkt leczniczy w postaci tabletek, należy stosować fumaran tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu 33 mg/g.

#### *Pominięta dawka*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Celovir i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Celovir z posiłkiem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Celovir i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Celovir u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Celovir, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby starsze*

Brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Tenofowir wydalany jest przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wzrasta narażenie na działanie tenofowiru.

#### Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek fumaran tenofowiru dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia. U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, zaleca się podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu 33 mg/g, w celu zapewnienia zmniejszonej dawki dobowej. Należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.

##### *Lekkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min)*

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) raz na dobę, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek.

##### *Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min)*

Podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) co 48 godzin jest możliwe w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych wirusem HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy, ale nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie*

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g i w postaci tabletek o mocy 123 mg, 163 mg i 204 mg. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami produktu Celovir.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek: 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) można podawać co 72-96 godzin (dawkowanie dwa razy na tydzień).

Pacjenci poddawani hemodializie: 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) można podawać co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy\*.

Powyższe dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Dlatego też należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

\* Zazwyczaj dawkowanie raz na tydzień, przyjmując trzy zabiegi hemodializy tygodniowo, z których każdy trwa około 4 godzin lub po 12-godzinnej hemodializie skumulowanej.

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min niepoddawanych hemodializie.

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z równoczesnym zakażeniem HIV lub bez, konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Tabletki Celovir należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych przeznaczony jest fumaran tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu. Jednak w wyjątkowych przypadkach produkt Celovir można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu należy każdemu pacjentowi zakażonemu HBV zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz poniżej *Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusem zapaleniem wątroby typu B*).

### *HIV-1*

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Należy pouczyć pacjentów, iż nie dowiedziono, aby fumaran tenofowiru dizoproksylu zapobiegał przenoszeniu HIV lub HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Celovir nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają fumaran tenofowiru dizoproksylu.
- Produktu Celovir nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z fumaranem tenofowiru dizoproksylu wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami testowanymi w leczeniu zakażenia HIV-1.

### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

Podczas stosowania schematu leczenia uwzględniającego przyjmowanie raz na dobę fumaranu tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano wysoki odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV.

### Wpływ na nerki i kości u dorosłych

#### *Wpływ na nerki*

Tenofowir jest eliminowany głównie przez nerki. Podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej obserwowano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikla bliższego (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

#### *Monitorowanie czynności nerek*

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

#### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek dorosłego pacjenta otrzymującego fumaran tenofowiru dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia

czynności kanaliką bliższego). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu. Przerwanie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

Należy unikać podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (np. aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień monitorować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli fumaran tenofowiru dizoproksylu podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono występowanie większego ryzyka zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek, należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad fumaranem tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wydalane za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej w tym białek nośnikowych ludzkiego nośnika anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 lub MRP 4 (np. cydofowir, znany produkt leczniczy o działaniu nefrotoksycznym). Te nerkowe białka nośnikowe mogą warunkować wydzielanie kanalikowe oraz częściowo eliminację tenofowiru oraz cydofowiru przez nerki. Dlatego też farmakokinetyka tych produktów leczniczych, które są wydalane za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej, w tym białek nośnikowych hOAT 1 i 3 lub MRP 4, mogłaby ulec zmianie, gdyby były one podawane równocześnie. O ile nie jest to wyraźnie konieczne, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, które są wydalane za pośrednictwem tej samej drogi nerkowej, jednak jeśli nie można tego uniknąć, należy co tydzień monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min).

#### *Dorośli pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym pacjenci poddawani hemodializie*

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu fumaran tenofowiru dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają potencjalne zagrożenia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i u pacjentów wymagających hemodializy stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i ściśle obserwować czynność nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### *Wpływ na kości*

U pacjentów zakażonych HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, w którym porównywano fumaran tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu

z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej fumaran tenofowiru dizoproksylu. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco wyższe. Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

Zmiany w obrębie kości (niekiedy przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki (patrz punkt 4.8).

W przypadku podejrzewania lub stwierdzenia zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

#### Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności, co do długotrwałego wpływu toksycznego na kości i nerki. Ponadto nie można w pełni stwierdzić odwracalności działania nefrotoksycznego. Z tego powodu zalecane jest podejście multidyscyplinarne w celu odpowiedniego indywidualnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka leczenia, podjęcia decyzji o właściwym monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzji o przerwaniu leczenia) i rozważenia potrzeby suplementacji.

#### *Wpływ na nerki*

Działania niepożądane ze strony nerek odpowiadające zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki były zgłaszane u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w badaniu klinicznym GS-US-104-0352 (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### *Monitorowanie czynności nerek*

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed leczeniem i monitorować w czasie leczenia jak u osób dorosłych (patrz powyżej).

#### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego fumaran tenofowiru dizoproksylu potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego). W przypadku podejrzewania lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu. Przerwanie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

Obowiązują takie same zalecenia jak dla osób dorosłych (patrz powyżej).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy je przerwać, jeśli wystąpią zaburzenia czynności nerek w czasie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu.

#### *Wpływ na kości*

Fumaran tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z fumaranem tenofowiru dizoproksylu zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

W przypadku stwierdzenia lub podejrzewania zmian w obrębie kości u dzieci i młodzieży, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

#### Schorzenia wątroby

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepieniu wątroby są bardzo ograniczone.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i z >9 punktami według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT), są ograniczone. Pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby lub nerek. Z tego względu w tej grupie pacjentów należy ściśle monitorować parametry dotyczące wątroby, dróg żółciowych oraz nerek.

#### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

*Zaostrzenie związane z leczeniem:* samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacja czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby wskutek zaostrzenia zapalenia wątroby i z tego powodu konieczne jest ich ściśle monitorowanie podczas leczenia.

*Zaostrzenie po przerwaniu leczenia:* zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego pogorszenia, w tym przypadki śmiertelne. Należy regularnie monitorować czynność wątroby, zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników laboratoryjnych, przez przynajmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie jest zalecane przerywanie leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami śmiertelne, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

*Równoczesne zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D:* brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

*Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV fumaran tenofowiru dizoproksylu należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV. U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. Combination antiretroviral therapy) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów objawy schorzenia wątroby nasilą się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie aktywności AlAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz powyżej *Zaostrzenie zapalenia wątroby*.



### Lipodystrofia

U pacjentów zakażonych HIV stosowanie CART jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu (lipodystrofia). Odległe następstwa dotyczące tych zjawisk są obecnie nieznane. Znajomość mechanizmu jest niepełna. Wysznuo hipotezę o związku pomiędzy stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy oraz między lipoatrofią anukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Podwyższone ryzyko lipodystrofii łączono z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, oraz z czynnikami mającymi związek z lekami, takimi jak długość leczenia przeciwretrowirusowego oraz związane z tym zaburzenia metabolizmu. Badania kliniczne powinny obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy zwracać uwagę na pomiary stężenia lipidów w surowicy oraz glukozy we krwi wykonywane na czczo. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Tenofowir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, dlatego też nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia lipodystrofii. Jednakże dane kliniczne obejmujące 144 tygodnie, uzyskane z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych HIV, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, wskazują na to, że ryzyko lipodystrofii było niższe, gdy fumaran tenofowiru dizoproksylu podawano z lamiwudyną i efawirenzem niż podczas podawania stawudyny w skojarzeniu z tymi lekami.

### Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia

### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić

pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Osoby starsze

Nie przeprowadzono badań nad fumaranem tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Biorąc pod uwagę wyniki doświadczeń *in vitro* oraz znaną drogę eliminacji tenofowiru, można przyjąć, że możliwość interakcji tenofowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest mała.

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Celovir nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają fumaran tenofowiru dizoproksylu.

Produktu Celovir nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

#### Dydanozyna

Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

#### Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Ponieważ tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe za pośrednictwem białek nośnikowych hOAT 1, hOAT 3 lub MRP 4 (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Ze względu na to, iż takrolimus może wpływać na czynność nerek, zalecane jest ścisłe monitorowanie podczas jego równoczesnego podawania z fumaranem tenofowiru dizoproksylu.

#### Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między fumaranem tenofowiru dizoproksylu a inhibitorami proteazy i lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”).

**Tabela 1: interakcje między fumaranem tenofowiru dizoproksylu a innymi produktami leczniczymi.**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu)
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% $C_{max}$ : ↓ 28% $C_{min}$ : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% $C_{max}$ : ↑ 34% $C_{min}$ : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 300 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d, 100 mg 2 × d, 300 mg 1 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyna. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz	Nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).

	dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z fumaranem tenofowiru dizoproksylu wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HI V-1.	
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Podczas równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Podczas równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną, lamiwudyną, indynawirem, efawirenzem, nelfinawirem, sakwinawirem (wzmocnionym rytonawirem), metadonem, rybawiryną, ryfampicyną, takrolimusem lub hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym norgestymat i etynyloestradiol nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

Fumaran tenofowiru dizoproksylu należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność tenofowiru (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane otrzymane na podstawie ograniczonej liczby (300 - 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że fumaran tenofowiru dizoproksylu wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

##### Karmienie piersią

Wykazano, że tenofowir przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Dlatego fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV i HBV na niemowlę zasadą jest zalecenie, aby kobieta zakażona HIV i HBV nie karmiła piersią.

## Płodność

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące wpływu fumaranu tenofowiru dizoproksylu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu fumaranu tenofowiru dizoproksylu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:* u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Celovir zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

*HIV-1:* można spodziewać się, że u około jednej trzeciej pacjentów w następstwie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wystąpią działania niepożądane. Są to zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Około 1% dorosłych pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu przerwało leczenie ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Lipodystrofia jest powiązana ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz punkty 4.4 i 4.8 *Opis wybranych działań niepożądanych*).

Nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

*Wirusowe zapalenie wątroby typu B:* można spodziewać się, że u około jednej czwartej pacjentów w następstwie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu wystąpią działania niepożądane, większość z nich lekka. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym fumaranu tenofowiru dizoproksylu były nudności (5,4%).

Zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów poddawanych leczeniu, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych fumaranu tenofowiru dizoproksylu oparta jest na danych o bezpieczeństwie, pochodzących z badań klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w Tabeli 2.

*Badania kliniczne HIV-1:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HIV-1 oparta jest na doświadczeniach z dwóch badań z udziałem 653 uprzednio leczonych pacjentów przyjmujących przez 24 tygodnie fumaran tenofowiru dizoproksylu (n = 443) lub placebo (n = 210) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 600 dotychczas nieleczonych pacjentów, poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu w postaci fumaranu (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 641 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, poddawanych przez 48 tygodni leczeniu z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) na dobę (n = 426) lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek (MDRD, ang. modification of diet in renal disease)] po pierwszych 4 tygodniach leczenia, szybkość rocznego pogorszenia się czynności nerek po rozpoczęciu badania, zgłoszona u pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu wynosiła -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (według wzoru MDRD).

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu 7% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działania niepożądanego; u 9% pacjentów wystąpiło potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl do 48. tygodnia; nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy połączonymi grupami otrzymującymi tenofowir a grupą leczoną entekawirem. Po 168 tygodniach 16% (7/45) pacjentów z grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, 4% (2/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz 14% (3/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało brak tolerancji. 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz 9% (2/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

W 168. tygodniu wśród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby częstość zgonów wynosiła 13% (6/45) w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego wynosiła 18% (8/45) w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz 9% (2/22) w grupie leczonej entekawirem.

Osoby z wysokimi wartościami początkowymi CPT były bardziej narażone na poważne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych fumaranu tenofowiru dizoproksylu w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 opornych na lamiwudynę pacjentów otrzymywało leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 141) lub emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 139) przez 96 tygodni.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze

zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 2: podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Częstość występowania	Fumaran tenofowiru dizoproksylu
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>	
bardzo częste:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt częste:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadkie:	kwasica mleczanowa
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	
bardzo częste:	zawroty głowy
częste:	ból głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>	
bardzo częste:	biegunka, wymioty, nudności
częste:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
niezbyt częste:	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</b>	
częste:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadkie:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	
bardzo częste:	wysypka
rzadkie:	obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b>	
niezbyt częste:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadkie:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1, 2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</b>	
niezbyt częste:	zwiększone stężenie kreatyniny
rzadkie:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	
bardzo częste:	astenia
częste:	zmęczenie

<sup>1</sup> To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalika bliższego. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z fumaranem tenofowiru dizoproksylu.

<sup>2</sup> To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu (ang. expanded access program, EAP) do fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B*

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ fumaran tenofowiru dizoproksylu może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8 *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Po przerwaniu stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

#### *HIV-1*

##### *Interakcje z dydanozyną*

Nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

##### *Lipidy, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne*

Stosowanie CART jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia oraz nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Stosowanie CART u pacjentów z HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i na twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej i w narządach wewnętrznych, przerost piersi oraz odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy karku (bawoli kark) (patrz punkt 4.4).

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, w którym porównywano fumaran tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, gdy oba leki stosowane były w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, u pacjentów przyjmujących tenofowir dizoproksylu częstość występowania lipodystrofii była znacząco mniejsza niż u pacjentów przyjmujących stawudynę. Ponadto w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu średnie wzrosty poziomu triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego oznaczanych na czczo były znacząco mniejsze niż w grupie porównawczej.

##### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

##### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

##### *Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia*

W badaniach z udziałem pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami obserwowane podczas leczenia zwiększenie aktywności AlAT >10-krotne w stosunku do górnej granicy normy i >2-krotne w stosunku do wartości początkowej wystąpiło u 2,6% pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru



dizoproksylu. Mediana czasu do początku zwiększania aktywności AlAT podczas leczenia wynosiła 8 tygodni; zwiększenie to ustępowało wraz z kontynuacją leczenia i w większości przypadków było związane z obniżeniem miana wirusa  $\geq 2 \log_{10}$  kopii/ml, poprzedzającym zwiększenie aktywności AlAT lub następującym równocześnie z nim. Podczas leczenia zalecane jest okresowe monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia tego zakażenia wystąpiły dowiedzione kliniczne i laboratoryjnie objawy zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

#### *HIV-1*

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch randomizowanych badaniach (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat), zakażonych HIV-1, otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu (n = 93) lub placebo albo czynną substancję porównawczą (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwi-retrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz punkty 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i 5.1).

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U zakażonej HIV-1 młodzieży wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały fumaran tenofowiru dizoproksylu, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo. U zakażonych HIV-1 dzieci wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które zmieniły lek na fumaran tenofowiru dizoproksylu, były mniejsze niż u osób, które nadal otrzymywały leczenie schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Spośród 89 pacjentów (od 2 do <12 lat), którzy otrzymywali fumaran tenofowiru dizoproksylu w badaniu GS-US-104-0352 (mediana okresu narażenia 104 tygodnie), 4 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych odpowiadających zaburzeniom czynności kanałika bliższego nerki.

#### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Ocena działań niepożądanych jest oparta na jednym randomizowanym badaniu (badanie GS-US-174-0115) z udziałem 106 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do <18 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Działania niepożądane obserwowane u nastoletnich pacjentów otrzymujących leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i punkt 5.1).

U zakażonej HBV młodzieży obserwowano zmniejszenia BMD. Wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały fumaran tenofowiru dizoproksylu, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby starsze*

Nie przeprowadzono badań nad fumaranem tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ fumaran tenofowiru dizoproksylu może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych

produktem Celovir (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkty 4.8 i 5.3), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

#### Postępowanie

Tenofowir można usunąć za pomocą hemodializy; uśredniony klirens hemodializacyjny tenofowiru wynosi 134 ml/min. Nie wiadomo, czy tenofowir może zostać usunięty za pomocą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF07.

#### Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest solą kwasu fumarowego - prekursora leku tenofowiru dizoproksylu. Tenofowiru dizoproksyl jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej - tenofowiru, który jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu). Następnie tenofowir ulega przemianie do czynnego metabolitu - difosforanu tenofowiru, obligatoryjnego terminatora łańcucha, z udziałem konstytutywnie ekspresjonowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkurowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydydowym, a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych  $\alpha$ ,  $\beta$  oraz  $\gamma$ . Wyniki testów *in vitro* pokazały, że tenofowir w stężeniach do 300  $\mu\text{mol/l}$ , nie wpływa na syntezę mitochondrialnego DNA ani na wytwarzanie kwasu mlekowego.

#### *Dane dotyczące HIV*

*Działanie przeciwwirusowe przeciw HIV w warunkach in vitro*: stężenie tenofowiru konieczne do zahamowania 50% ( $\text{EC}_{50}$ ) laboratoryjnego szczepu typu „dzikiego” HIV-1<sub>III</sub>B wynosi 1-6  $\mu\text{mol/l}$  w liniach komórek limfoidalnych, a  $\text{EC}_{50}$  dla pierwotnych szczepów HIV-1 podtypu B badanych w PBMC - wynosi 1,1  $\mu\text{mol/l}$ . W pierwotnych monocytach (makrofagach) tenofowir działa również na podtypy A, C, D, E, F, G oraz O HIV-1 oraz na HIV<sub>BaL</sub>. W warunkach *in vitro* tenofowir działa na HIV-2, przy  $\text{EC}_{50}$  wynoszącym 4,9  $\mu\text{mol/l}$  w komórkach MT-4.

*Oporność:* w warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania) wyselekcjonowano szczepy HIV-1 o obniżonej wrażliwości na tenofowir z mutacją K65R w odwrotnej transkryptazie. Należy unikać stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, którzy zakażeni są szczepami z mutacją K65R (patrz punkt 4.4). Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwości na tenofowir.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki wskazują, że pacjenci, u których wirus HIV wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną odpowiedź na terapię tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu u uprzednio leczonych i dotychczas nieleczonych osób dorosłych zakażonych HIV-1 wykazano odpowiednio podczas 48-tygodniowych i 144-tygodniowych badań.

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu). Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/mm<sup>3</sup>, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4 log<sub>10</sub> kopii/ml (u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło <5 000 kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253 pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% - mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% - mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

W 24. tygodniu średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej log<sub>10</sub> poziomów RNA HIV-1 w surowicy (DAVG<sub>24</sub>) wyniosła -0,03 log<sub>10</sub> kopii/ml oraz -0,61 log<sub>10</sub> kopii/ml u osób otrzymujących odpowiednio placebo i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) (p <0,0001). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg, obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu (DAVG<sub>24</sub>) (+13 komórek/mm<sup>3</sup> dla 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w porównaniu do -11 komórek/mm<sup>3</sup> dla placebo, wartość p = 0,0008). Odpowiedź przeciwwirusowa na fumaran tenofowiru dizoproksylu utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG<sub>48</sub> wynosiła -0,57 log<sub>10</sub> kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg w porównaniu do stawudyny, podczas stosowania w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 279 komórek/mm<sup>3</sup>, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,91 log<sub>10</sub> kopii/ml, 19% pacjentów miało objawowe zakażenie HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. Czterdzieści trzy procent pacjentów miało początkowe miano wirusa >100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła <200 komórek/ml.

Analiza celowości leczenia wykazała (brakujące dane i zmiana terapii przeciwretrowirusowej (ART, ang. antiretroviral therapy) były traktowane jako niepowodzenie terapii), że w 48. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml i 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 80% i 76% w grupie otrzymującej 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w porównaniu do 84% i 80% w grupie leczonej stawudyną. W 144. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml oraz 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 71% i 68% w grupie otrzymującej 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w porównaniu do 64% i 63% w grupie leczonej stawudyną.

W 48. tygodniu leczenia średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 była zbliżona w obu leczonych grupach (-3,09 oraz -3,09 log<sub>10</sub> kopii/ml; +169 oraz 167 komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) oraz stawudynę). W 144. tygodniu leczenia, średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych nadal były zbliżone w obu leczonych grupach (-3,07 i -3,03 log<sub>10</sub> kopii/ml; +263 i +283 komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg tenofowim dizoproksylu, w postaci fumaranu, oraz stawudynę). Niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 obserwowano zgodną odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg.

Mutacja K65R pojawiła się u nieco wyższego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu niż w grupie kontrolnej (2,7% w porównaniu do 0,7%). We wszystkich przypadkach oporność na efawirenz lub lamiwudynę poprzedzała rozwój K65R lub występowała równocześnie. W grupie przyjmującej 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) ośmiu pacjentów było zakażonych HIV z ekspresją mutacji K65R, z czego siedem przypadków mutacji pojawiło się w ciągu pierwszych 48 tygodni leczenia zaś ostatni przypadek w 96. tygodniu. Aż do 144. tygodnia nie zaobserwowano kolejnych przypadków rozwinięcia się mutacji K65R. U jednego pacjenta z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) rozwinęła się w wirusie substytucja K70E. Zarówno analizy genotypowe, jak i fenotypowe nie wskazywały na inne drogi powstawania oporności na tenofowir.

#### *Dane dotyczące HBV*

*Działanie przeciwwirusowe przeciw HBV w warunkach in vitro:* działanie przeciwwirusowe tenofowiru przeciw HBV w warunkach *in vitro* było oceniane w linii komórek HepG2 2.2.15. Wartości EC<sub>50</sub> dla tenofowiru wyniosły 0,14-1,5 μmol/l przy wartościach CC<sub>50</sub> (stężenia cytotoksyczności 50%) >100 μmol /l.

*Oporność:* nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). W badaniach komórkowych szczepy HBV z ekspresją mutacji rtV173L, rtL180M oraz rtM204I/V związanych z opornością na lamiwudynę i telbiwudynę wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,7- do 3,4-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V oraz rtM250V związanych z opornością na entekawir wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,6- do 6,9-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji opornościowych rtA181V oraz rtN236T związanych z adefowirem wykazały wrażliwość na tenofowir od 2,9- do 10-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Wirusy z mutacją rtA181T pozostawały wrażliwe na tenofowir przy wartościach EC<sub>50</sub> 1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykaz korzyści ze stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w wyrównanej i niewyrównanej czynności wątroby jest oparty na odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej u pacjentów dorosłych, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Wśród leczonych pacjentów byli pacjenci dotychczas nieleczeni, uprzednio leczeni lamiwudyną lub adefowirem dipiwoksylu oraz pacjenci z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na

początku badania. Wykazano również korzyści odnośnie odpowiedzi histologicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.

*Doświadczenie u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby w 48. tygodniu (badania GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)*

Wyniki uzyskane u ciągu 48 tygodni z dwóch randomizowanych badań fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, porównujących fumaran tenofowiru dizoproksylu z adefowirem dipiwoksylu u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby są przedstawione w Tabeli 3 poniżej. Badanie GS-US-174-0103 było przeprowadzone z udziałem 266 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, a badanie GS-US-174-0102 było przeprowadzone z udziałem 375 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAb.

W obu badaniach fumaran tenofowiru dizoproksylu znacząco przewyższał adefowir dipiwoksylu odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miana DNA HBV <400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) było również związane ze znacząco większą liczbą pacjentów z mianem DNA HBV <400 kopii/ml niż w przypadku leczenia 10 mg adefowiru dipiwoksylu. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większa liczba pacjentów w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksylu miała znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnęła zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

**Tabela 3: parametry skuteczności u wyrównanych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAb w 48. tygodniu**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu (w postaci fumaranu) 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n= 125	Tenofowir dizoproksylu (w postaci fumaranu) 245 mg n= 176	Adefowir drpiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana obniżenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AlAT (%)</b> Znormalizowana AlAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54

<b>Serologia (%)</b>				
HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Wartość *p* versus adefowir dipiwoksylu <0,05.

<sup>a</sup> Odpowiedź całkowita zdefiniowana jako miana DNA HBV <400 kopii/ml oraz poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.

<sup>b</sup> Poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.

<sup>c</sup> Mediana zmiany od wartości początkowej DNA HBV odzwierciedla jedynie różnicę między początkowym mianem DNA HBV a granicą wykrywalności testu (LOD, ang. limit of detection).

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT ponad górną granicę normy.

nd. = nie dotyczy.

Fumaran tenofowiru dizoproksylu był związany ze znacząco większą liczbą pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV [<169 kopii/ml (<29 j.m./ml); granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas Taqman HBV] w porównaniu odpowiednio z adefowirem dipiwoksylu (badanie GS-US-174-0102; 91%, 56% oraz badanie GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Odpowiedź na leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 405) po połączeniu badań GS-US-174-0102 oraz GS-US-174-0103. 49 z 51 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. 73% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 69% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie; 90% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 88% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło supresję miana DNA HBV <400 kopii/ml. Wszyscy pacjenci z prawidłową początkową aktywnością AIAT i 88% pacjentów z nieprawidłową początkową aktywnością AIAT osiągnęli supresję miana DNA HBV <400 kopii/ml.

#### *Doświadczenie dłuższe niż 48 tygodni w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103*

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu, w postaci fumaranu, lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na fumaran tenofowiru dizoproksylu w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 81% i 70% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

**Tabela 4: parametry skuteczności u wyrównanych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu leczenia metodą otwartej próby**

Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)												
Parametr <sup>a</sup>	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 250						Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n=125					
	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>Tydzień</b>												
<b>DNA HBV (%)</b> <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologia (%)</b>												
HBeAg zanik/serokonkon- wersja	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
HBsAg zanik/serokonkon- wersja	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

<sup>e</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>g</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>i</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>j</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>k</sup> U jednego pacjenta z tej grupy ujemny wynik oznaczenia HBsAg stwierdzono po raz pierwszy podczas wizyty w 240. tygodniu i utrzymywał się on podczas trwania badania aż do zakończenia poboru danych. Jednak utrata HBsAg u tego pacjenta została ostatecznie potwierdzona podczas kolejnej wizyty.

- <sup>l</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>m</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).
- <sup>o</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- nd. = nie dotyczy

**Tabela 5: parametry skuteczności u wyrównanych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBsAg w 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu leczenia metodą otwartej próby**

Badanie 174-0103 (dodatni HBsAg)												
Parametr <sup>a</sup>	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 176						Adefowir dipiwoksyli 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 90					
Tydzień	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
DNA HBV (%) <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
AIAT (%) Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologia (%)</b>												
HBsAg zanik/serokonwersja	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg zanik/serokonwersja	5/4	8/6 <sup>g</sup>	11/8 <sup>g</sup>	11/8 <sup>l</sup>	12/8 <sup>l</sup>	15/12 <sup>l</sup>	6/5	8/7 <sup>g</sup>	8/7 <sup>g</sup>	10/10 <sup>l</sup>	11/10 <sup>l</sup>	13/11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 383-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

<sup>e</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.



- <sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>i</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>j</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>k</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).
- <sup>m</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>o</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

Zestawienia wyników biopsji wątroby na początku i w 240. tygodniu badania były dostępne u 331 z 489 pacjentów, którzy w 240. tygodniu pozostali w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 (patrz Tabela 6 poniżej). U 95% (225/237) pacjentów bez początkowej marskości wątroby i u 99% (93/94) pacjentów z początkową marskością wątroby nie doszło do zmian lub wystąpiła poprawa obrazu zwłóknienia (obraz zwłóknienia w skali Ishaka). Spośród 94 pacjentów z początkową marskością wątroby (obraz zwłóknienia 5-6 punktów w skali Ishaka), u 26% (24) nie doszło do zmiany obrazu zwłóknienia w skali Ishaka, a u 72% (68) w 240. tygodniu nastąpiło cofnięcie się marskości o co najmniej 2 punkty w skali Ishaka.

**Tabela 6: odpowiedź histologiczna (%) u wyrównanych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 240. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych**

	Badanie 174-0102 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 250 <sup>c</sup>	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n=125 <sup>d</sup>	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 176 <sup>c</sup>	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 90 <sup>d</sup>
Odpowiedź histologiczna <sup>a, b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

- <sup>a</sup> Populacja wykorzystana do analizy histologii obejmowała wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji wątroby (brak = wykluczenie) w 240. tygodniu. Wykluczono odpowiedź po dodaniu emtrycytabiny (łącznie 17 pacjentów w obu badaniach).
- <sup>b</sup> Poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.
- <sup>c</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>d</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

*Doświadczenie pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*  
 W randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) z udziałem dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miano DNA HBV w surowicy u pacjentów przydzielonych losowo do grupy tenofowiru wynosiły początkowo 9,45 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 27). Leczenie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) było związane u pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z 48 tygodni, ze średnią zmianą w mianie DNA HBV w surowicy wynoszącą -5,74 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 18) od wartości początkowej. Poza tym 61% pacjentów miało prawidłową aktywność AlAT w 48. tygodniu.

*Doświadczenie u pacjentów z ciągłą replikacją wirusa badanie GS-US-174-0106)*  
 Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiramią (miano DNA HBV ≥1 000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV <400 kopii/ml (<69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV [<169 kopii/ml (<29 j.m./ml); granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV] stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabiną i tenofowir dizoproksylu metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

*Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby po 48 tygodniach (badanie GS-US-174-0108)*

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fumaranu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, początkowa średnią wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi

pierwszorzędownymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

Wśród pacjentów z wartością CPT  $< 9$ , 74% (29/39) z grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i 94% (33/35) z grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu osiągnęło DNA HBV  $< 400$  kopii/ml w 48. tygodniu leczenia.

Podsumowując, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu w stosunku do fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz poniższa Tabela 7).

**Tabela 7: parametry bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby w 48. tygodniu**

<b>Badanie 174-0108</b>			
Parametr	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) (n = 45)	Emtrycytabiną 200 mg + tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) (n = 45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
<b>Brak tolerancji go z leczenia) (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia) n (%)<sup>a</sup></b>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>&gt; 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl n(%)<sup>b</sup></b>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%) <math>&lt; 400</math> kopii/ml n (%)</b>	31/44(70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AIAT n (%) Prawidłowa aktywność AIAT</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b><math>\geq 2</math> punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej n (%)</b>	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana w skali</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<b>MELD (Model for End-Stage Liver Disease)</b> <b>w porównaniu do wartości początkowej</b>			
------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

<sup>a</sup> Wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir *versus* grupa leczona entekawirem = 0,622.

<sup>b</sup> Wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir *versus* grupa leczona entekawirem = 1,000.

#### *Doświadczenie dłuższe niż 48 tygodni w badaniu GS-US-174-0108*

Według analizy traktującej każdego pacjenta, który nie ukończył badania lub zmienił lek, jako niepowodzenie terapii, 50% (21/42) pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu, 76% (28/37) pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i fumaran tenofowiru dizoproksylu oraz 52% (11/21) pacjentów otrzymujących entekawir osiągnęło miano DNA HBV <400 kopii/ml w 168. tygodniu.

#### *Doświadczenie u pacjentów z opornym na lamiwudynę HBV po 96 tygodniach (badanie GS-US-174-0121)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV  $\geq 1\ 000$  j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania.

Odpowiednio 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i do grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

Po 96 tygodniach leczenia 126 z 141 pacjentów (89%) przydzielonych losowo do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu miało miano DNA HBV <400 kopii/ml, a 49 z 79 pacjentów (62%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Po 96 tygodniach leczenia emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu 120 z 139 pacjentów (86%) miało miano DNA HBV <400 kopii/ml, a 52 z 83 pacjentów (63%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, u 10 z 65 pacjentów (15%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 65 pacjentów (11%) wystąpiła serokonwersja do anty-HBe do 96. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu, u 9 z 68 pacjentów (13%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anty-HBe do 96. tygodnia. U żadnego z pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu nie wystąpił zanik HBsAg ani serokonwersja do anty-HBs. U jednego pacjenta przydzielonego losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu wystąpił zanik HBsAg

#### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4) i 288. (n = 6) tygodniu, otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

U dwustu piętnastu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

W badaniu GS-US-174-0108 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu przez okres do 168 tygodni. Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 6/8 pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

W badaniu GS-US-174-0121 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu przez okres do 96 tygodni. Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 6 spośród 9 pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w ostatnim punkcie czasowym w trakcie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115) 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu przez okres do 72 tygodni. Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6) i 72. tygodniu (n = 5). W wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

#### Dzieci i młodzież

*HIV-1:* w badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (OBR, ang. optimised background regimen) przez 48 tygodni. Z powodu ograniczeń badania nie wykazano korzyści ze stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w stosunku do placebo na podstawie poziomów RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Jednak oczekiwana jest korzyść dla młodzieży w oparciu o ekstrapolację danych uzyskanych u dorosłych i porównawcze dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali fumaran tenofowiru dizoproksylu lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa próbą) w grupach otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa

(zdefiniowaną jako zmniejszenie >4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną podczas leczenia schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której zastąpiono stawudynę lub zydowudynę fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 48) lub do grupy, w której kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. Tygodniu, 83% pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu i 92% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml. Na różnicę w odsetku pacjentów, u których utrzymało się miano < 400 kopii/ml w 48. tygodniu, wpływ miała głównie większa liczba przypadków przerwania leczenia w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu i 94% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml w 48. tygodniu.

U młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U pacjentów, którzy otrzymywali fumaran tenofowiru dizoproksylu lub stawudynę lub zydowudynę, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,034 i -0,498, a dla całego kośćca -0,471 i -0,386. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wynosiły 0,032 i 0,087 dla wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,184 i -0,027 dla wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca odpowiednio dla grup otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu był podobny dla grupy otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej dla całego kośćca było mniejsze w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą otrzymującą stawudynę lub zydowudynę. U jednej osoby leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu wystąpiło znaczne (>4%) zmniejszenie BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu, co nie dotyczyło żadnej osoby leczonej stawudyną lub zydowudyną. Wskaźniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,338 dla całego kośćca u 64 osób leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu przez 96 tygodni. Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352 4 z 89 dzieci otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych odpowiadających zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki (mediana okresu narażenia na fumaran tenofowiru dizoproksylu 104 tygodnie).

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* w badaniu GS-US-174-0115 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do <18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV >10<sup>5</sup> kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy (>2 × górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni fumaranem tenofowiru dizoproksylu, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (>6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydami, niezawierające fumaranu tenofowiru dizoproksylu (>16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu miało znormalizowaną aktywność Al AT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów leczonych uprzednio

nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV <400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydzieści jeden z 32 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AIAT w surowicy  $> 1,5 \times$  górna granica normy) w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu miało prawidłową aktywność AIAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

Żaden z pacjentów nie osiągnął pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa 6% zmniejszenia BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Na początku badania u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu lub placebo średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosił odpowiednio -0,43 (0,764) i -0,28 (0,813), a średni wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca wynosił odpowiednio -0,20 (1,126) i -0,26 (0,878). Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania do 72. tygodnia u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu wynosiła -0,05 (0,310), a u pacjentów otrzymujących placebo 0,07 (0,377). Średnia zmiana wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu wynosiła -0,15 (0,379), a u pacjentów otrzymujących placebo 0,06 (0,361). Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała. Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca i odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania do 72. tygodnia wynosiło odpowiednio 2,84% i 4,95% u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu. Takie średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca i odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiło odpowiednio 2,53% i 3,19% mniej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Trzech pacjentów w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej placebo wykazało zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynoszące  $> 4\%$ .

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest rozpuszczalnym w wodzie estrem, będącym prekursorem leku, w warunkach *in vivo* szybko ulegającym przemianom do tenofowiru i aldehydu mrówkowego.

Tenofowir ulega przemianom wewnątrzkomórkowej do monofosforanu tenofowiru i do składnika czynnego - difosforanu tenofowiru.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym fumaranu tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV, fumaran tenofowiru dizoproksylu zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianom do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek fumaranu tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV powodowało wystąpienie średnich (%CV, współczynnik zmienności - ang. coefficient of variation) wartości  $C_{max}$ , AUC oraz  $C_{min}$  tenofowiru odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z pożywieniem. Biodostępność tenofowiru z fumaranu tenofowiru dizoproksylu po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczów podwyższyło biodostępność po podaniu doustnym, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i wartości  $C_{max}$  o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów będących po posiłku pierwszej dawki fumaranu tenofowiru dizoproksylu, mediana  $C_{max}$  w surowicy mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru w stanie stacjonarnym oszacowano na około 800 ml/kg. Po doustnym podaniu fumaranu tenofowiru dizoproksylu, tenofowir przenika do

większości tkanek, przy czym najwyższe stężenia występują w nerce, wątrobie i treści jelitowej (badania przedkliniczne). W warunkach *in vitro* stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosił mniej niż 0,7 i 7,2%, zakresie stężeń tenofowiru odpowiednio od 0,01 do 25 ng/ml.

#### Metabolizm

W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani fumaran tenofowiru dizoproksylu ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ponadto, w stężeniach znacznie przekraczających (około 300-krotnie) stężenia obserwowane w warunkach *in vivo*, tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamował metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w metabolizmie leków (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 lub CYP1A1/2). Fumaran tenofowiru dizoproksylu w stężeniu 100  $\mu\text{mol/l}$  nie oddziaływał na żaden z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie zaobserwowano mały (6%), lecz statystycznie znaczący spadek metabolizmu substratu CYP1A1/2. W oparciu o te dane, nie wydaje się prawdopodobne wystąpienie znaczących klinicznie interakcji między fumaranem tenofowiru dizoproksylu i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP450.

#### Eliminacja

Tenofowir jest przede wszystkim wydalany przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalane w stanie niezmienionym z moczem. Całkowity klirens szacuje się na około 230 ml/h/kg (około 300 ml/min). Klirens nerkowy szacuje się na około 160 ml/h/kg (około 210 ml/min), co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym końcowy okres półtrwania tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

W badaniach ustalono, że drogą czynnego wydzielania kanalikowego tenofowiru jest wpływ do komórki bliższego kanalika za pośrednictwem ludzkich nośników anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 oraz wpływ do moczu za pośrednictwem białka oporności wielolekowej (MRP 4, ang. multidrug resistant protein 4).

#### Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru były niezależne od dawki fumaranu tenofowiru dizoproksylu w granicach 75 do 600 mg i na żadnym poziomie dawkowania nie wpływało na nie podawanie wielokrotne.

#### Wiek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

#### Płeć

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki tenofowiru u kobiet nie wskazują zasadniczych zależności od płci pacjenta.

#### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

#### Dzieci i młodzież

*HIV-1*: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do <18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg. Średnie ( $\pm$  SD)  $C_{\text{max}}$  i  $AUC_{\text{tau}}$  wynoszą odpowiednio  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  i  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u nastoletnich pacjentów otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu), było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu).

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*: narażenie na działanie tenofowiru w stanie stacjonarnym u nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do <18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących



doustną dawkę dobową wynoszącą 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu), było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu).

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w postaci tabletek 245 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub z zaburzeniami czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa - CrCl >80 ml/min; lekkie zaburzenia - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl >80 ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, iż podczas podawania leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy  $C_{\min}$  niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznane.

U pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) (CrCl <10 ml/min) wymagających hemodializy, stężenia tenofowiru pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastały w ciągu 48 godzin, osiągając średnie  $C_{\max}$  rzędu 1 032 ng/ml oraz średnie  $AUC_{0-48\text{ h}}$  rzędu 42 857 ng·h/ml.

U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min lub u pacjentów już mających ESRD i wymagających dializy, zaleca się zmianę przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) (patrz punkt 4.2).

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów niepoddawanych hemodializie, z klirensem kreatyniny <10 ml/min ani pacjentów z ESRD leczonych dializą otrzewnową lub dializowanych w inny sposób.

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{\max}$  oraz  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W nieproliferujących ludzkich jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC) okres półtrwania difosforanu tenofowiru określono na około 50 godzin, podczas gdy w PBMC stymulowanych fitohemaglutyniną wynosił on około 10 godzin.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych; toksyczne oddziaływanie na kościec występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach, wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak fumaran tenofowiru dizoproksylu zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Substancja czynna fumaran tenofowiru dizoproksylu i jej główne produkty przemiany pozostają trwale w środowisku.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### *Rdzeń*

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Mannitol  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu stearylofumaran

#### *Otoczka*

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Lecytyna sojowa  
Guma ksantan

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 30 dni.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym, z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci i ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 15 lub 30 tabletek powlekanych.

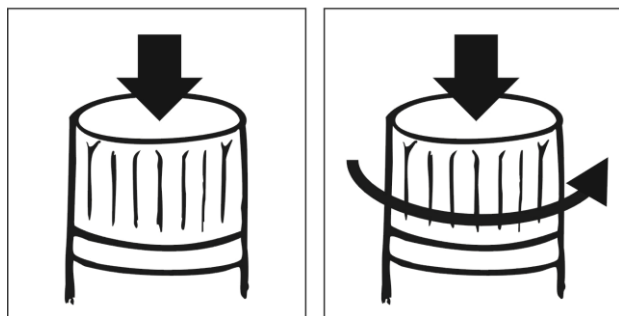
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

W celu prawidłowego otwarcia opakowania należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami.

① WCIŚNAĆ MOCNO  
ZAKRĘTKĘ

② WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ  
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ OBROTU



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma S.A.  
ul. Ogrodowa 2A, Kiełpin  
05-092 Łomianki

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**