

## CHARAKYERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*) w postaci tenofowiru dizoproksylu bursztynianu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 105 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoniebieskie tabletki powlekane w kształcie migdała, o wymiarach około 17,0 mm × 10,5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1.

U osób dorosłych wykaz korzyści, jakie daje tenofowir w zakażeniu HIV-1, oparto na wynikach jednego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, obejmującego 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 tenofowir dodano do ustalonego schematu terapii podstawowej (zasadniczo obejmującej trzy leki).

Produkt Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane 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 Tenofovir disoproxil Stada pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej (lub) przebieg leczenia pacjentów.

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

Produkt Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane 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 punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Produkt Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane 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 Tenofovir disoproxil Stada w leczeniu HIV lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, to 245 mg (jedna tabletka), 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.

#### *Dzieci i młodzież*

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

Do stosowania u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do <12 lat wykorzystuje się tenofowir dizoproksylu o zmniejszonej mocy. Ponieważ Tenofovir disoproxil Stada jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych 245 mg, nie jest on odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku od 2 do <12 lat. Można sprawdzić dostępność innych właściwych produktów farmaceutycznych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności 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 Tenofovir disoproxil Stada to 245 mg (jedna tabletka), 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 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.

### *Pominięta dawka*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Tenofovir disoproxil Stada i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Tenofovir disoproxil Stada z posiłkiem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Tenofovir disoproxil Stada 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 Tenofovir disoproxil Stada u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Tenofovir disoproxil Stada, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Tenofovir 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 tenofowiru dizoprosylu 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 tenofowiru dizoprosyl należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia. Zaleca się dostosowanie odstępu między dawkami dla dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

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

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem 245 mg tenofowiru dizoprosylu raz na dobę, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

Jeśli podawanie niższej dawki nie jest możliwe, można wydłużyć przerwy między dawkami produktu w postaci tabletek powlekanych 245 mg. Podawanie 245 mg tenofowiru dizoprosylu 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 to 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*

Jeśli podawanie niższej dawki nie jest możliwe oraz przy braku alternatywnego leczenia, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między dawkami produktu w postaci tabletek powlekanych 245 mg:

ciężkie zaburzenia czynności nerek: 245 mg tenofowiru dizoprosylu można podawać co 72-96 godzin (dawkowanie dwa razy na tydzień);

pacjenci poddawani hemodializie: 245 mg tenofowiru dizoprosylu można podawać co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy\*.

---

\* Zazwyczaj dawkowanie raz na tydzień, przyjmując trzy zabiegi hemodializy tygodniowo, z których

Powyższe dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami tenofowiru postaci tabletek powlekanych 245 mg 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).

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

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie 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 tenofowiru 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 produktu Tenofovir disoproxil Stada należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych, w wyjątkowych przypadkach Tenofovir disoproxil Stada 245 mg tabletki powlekane można podać do wypicia natychmiast 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 tenofowiru dizoproksylem należy każdemu pacjentowi zakażonemu HBV zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz poniżej *Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B*).

#### *HIV-1*

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwiwirusowej 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 tenofowiru dizoproksyl zapobiegał przenoszeniu HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

---

każdy trwa około 4 godzin lub po 12-godzinnej hemodializie skumulowanej.

### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Tenofovir disoproxil Stada nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowiru dizoproksyl lub tenofowiru alafenamid.
- Produktu Tenofovir disoproxil Stada nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane.
- Równoczesne podawanie 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 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 tenofowiru dizoproksylem 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 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 tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej obserwowano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

#### *Monitorowanie czynności nerek*

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksyl 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 kanalika 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 tenofowiru dizoproksylem. Przerwanie leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 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 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 tenofowiru dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli tenofowiru dizoproksyl podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad tenofowiru dizoproksylem z udziałem pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wydalone 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 wydalone 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 wydalone 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 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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu tenofowir 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 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 przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowiru dizoproksyl 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 kośćca były znacząco wyższe w grupie przyjmującej tenofowiru dizoproksyl. 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.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD) obserwowano u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem w ramach schematu

zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, którzy są w grupie wysokiego ryzyka złamań.

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 HI V-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 tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksylem.

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

#### *Wpływ na kości*

Tenofowir może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowiru dizoproksylem 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 przeszczepie wątroby są bardzo ograniczone.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 AIAT w surowicy. Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność AIAT w surowicy może się zwiększyć u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AIAT 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 tenofowiru dizoproksyl należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwwirusowej 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 przeciwwirusowej (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 nasiliły się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie aktywności AIAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz powyżej *Zaostrzenie zapalenia wątroby*.

### Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

Wykazano, że równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem/sofosbuwirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowiru dizoproksyl i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).



Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru i tenofowiru dizoproksylu podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir równocześnie z tenofowiru dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylu.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

W trakcie leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała i stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane ze zwalczaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczęcia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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 w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku.

Produkt Tenofovir disoproxil Stada, 245 mg, tabletki powlekane, zawiera laktozę. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **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 Tenofovir disoproxil Stada nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowiru dizoproksyl lub tenofowiru alafenamid.

Produktu Tenofovir disoproxil Stada nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

#### *Dydanozyna*

Równoczesne podawanie 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 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 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 ściśle monitorowanie podczas jego równoczesnego podawania z tenofowiru dizoproksylem.

#### Inne interakcje

W Tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między tenofowiru dizoproksylem a innymi produktami leczniczymi (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 tenofowiru dizoproksylem a innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg ) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowiru dizoproksylu   |
|--|--|---|
| <b>LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE</b>   |  |   |
| <b>Leki przeciwretrowirusowe</b>                                     |  |   |
| <b>Inhibitory proteazy</b>   |  |   |
| Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)  | Atazanawir:<br>AUC: ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26%<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 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:<br>Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru.<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 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:<br>Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru.<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 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 tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, | Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg ) razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HIV-1. |   |
| Adefowir dipiwoksylu  | AUC: ↔<br>Cmax: ↔  | Tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).   |
| Entekawir   | AUC: ↔<br>Cmax: ↔  | Podczas równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.   |
| <b>Leki przeciwvirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>   |  |   |
| Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 x d.) + Atazanawir/Rytonawir (300 mg 1 x d./100 mg 1 x d.) + Emtrycytabina/Tenofowiru dizoproksyl (200 mg/300 mg 1 x d.) <sup>1</sup> | Ledipaswir:<br>AUC: ↑ 96 %<br>Cmax: ↑ 68 %<br>Cmin: ↑ 118 %<br><br>Sofosbuwir:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>GS-331007:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↑ 42 %<br><br>Atazanawir:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↑ 63 %<br><br>Rytonawir:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↑ 45 %<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↔  | Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).<br><br>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↑ 47 %<br/>Cmin: ↑ 47 %</p>  |  |
| <p>Ledipaswir/Sofosbuwir<br/>(90 mg/400 mg 1 x d.) +<br/>Darunawir/Rytonawir<br/>(800 mg/100 mg 1 x d.) +<br/>Emtrycytabina/Tenofowiru<br/>dizoproksyl<br/>(200 mg/300 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↓ 27%<br/>Cmax: ↓ 37%<br/>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 50%<br/>Cmax: ↑ 64%<br/>Cmin: ↑ 59%</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Ledipaswir/Sofosbuwir<br/>(90 mg/400 mg 1 x d.) +<br/>Efawirenz/Emtrycytabina/<br/>Tenofowiru dizoproksyl<br/>(600 mg/200 mg/300 mg<br/>1 xd.)</p>   | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↓ 34%<br/>Cmax: ↓ 34%<br/>Cmin: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p>   | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 98%<br/>Cmax: ↑ 79%<br/>Cmin: ↑ 163%</p>  |   |
| <p>Ledipaswir/Sofosbuwir<br/>(90 mg/400 mg 1 x d.) +<br/>Emtrycytabina/Rylpiwiryna/<br/>Tenofowiru dizoproksyl<br/>(200 mg/25 mg/300 mg<br/>1 x d.)</p> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Rylpiwiryna:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40%<br/>Cmax: ↔<br/>Cmin: ↑ 91%</p> | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir<br/>(400 mg 1 x d.) +<br/>Efawirenz/Emtrycytabina/<br/>Tenofowiru dizoproksyl<br/>(600 mg/200 mg/300 mg 1 x d.)</p>                       | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↓ 19%<br/>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Cmax: ↓ 23%</p>  | <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↔<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↔<br>Cmin: ↔<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↑ 25%<br>Cmin: ↔ |  |
|--|--|--|

<sup>1</sup> Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem/sofosbuwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

<sup>2</sup> Główny metabolit sofosbuwiru.

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Podczas równoczesnego podawania 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.

Tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl 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 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 produktu Tenofovir disoproxil Stada 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 tenofowiru dizoproksylu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu 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 tenofowiru dizoproksylem zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:* u pacjentów otrzymujących tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowir zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru 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 tenofowiru dizoproksylem wystąpią działania niepożądane, większość z nich lekka. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym 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 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 tenofowiru dizoproksyl (n = 443) lub placebo (n = 210) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym badaniu porównawczym z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 600 dotychczas nieleczonych pacjentów, poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu (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 ślełą 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 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 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanym substancją czynną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni tenofowiru dizoproksylem (n = 45) lub emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem 7% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działania niepożądanego; u 9% pacjentów wystąpiło potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  m g/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 tenofowiru dizoproksylem, 4% (2/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem oraz 14% (3/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało brak tolerancji. 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem, 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego wynosiła 18% (8/45) w grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylu w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 opornych na lamiwudynę pacjentów otrzymywało leczenie tenofowiru dizoproksylem (n = 141) lub emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem (n = 139) przez 240 tygodni.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów 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 tenofowiru dizoproksylem oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

| Częstość występowania                       | Tenofowiru dizoproksyl      |
|---|-----------------------------|
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> |                             |
| bardzo częste:                              | hipofosfatemia <sup>1</sup> |
| niezbyt częste:                             | hipokaliemia <sup>1</sup>   |

|   |  |
|---|--|
| rzadkie:  | kwasicca mleczanowa  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                       |  |
| bardzo częste:  | zawroty głowy  |
| częste:   | ból głowy  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                        |  |
| bardzo częste:  | biegunka, wymioty, nudności  |
| częste:   | ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia   |
| niezbyt częste:   | zapalenie trzustki   |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              |  |
| częste:   | zwiększona aktywność aminotransferaz   |
| rzadkie:  | stłuszczenie wątroby <sup>3</sup> , zapalenie wątroby  |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>              |  |
| bardzo częste:  | wysypka  |
| rzadkie:  | obrzęk naczynioruchowy   |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> |  |
| 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>  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                 |  |
| niezbyt częste:   | zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego),  |
| rzadkie:  | ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       |  |
| bardzo częste:  | astenia  |
| częste:   | zmęczenie  |

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

<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 tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowir może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8 *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania 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 tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

## **HIV-1**

### *Interakcje z dydanozyną*

Nie zaleca się równoczesnego podawania 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.

### Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### *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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), 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 tenofowiru dizoproksylem. 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 klinicznie 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 tenofowiru dizoproksyl (n = 93) lub placebo albo porównawczą substancję czynną (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych tenofowiru dizoproksylem były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych 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 tenofowiru dizoproksyl, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo. U zakażonych HIV-1 dzieci wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które

zmieniły lek na tenofowiru dizoproksyl, były mniejsze niż u osób, które nadal otrzymywały leczenie schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu GS-US-104-0352, 4 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących tenofowiru dizoproksyl (mediana okresu narażenia na tenofowir disoproksylu wynosiła 312 tygodni), przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych odpowiadających zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) pomiędzy zakresem od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Wśród nich, u dwóch pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który poprawił się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

### ***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 dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Działania niepożądane obserwowane u nastoletnich pacjentów otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych 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 tenofowiru dizoproksyl, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **Inne szczególne grupy pacjentów**

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań nad tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ tenofowiru dizoproksyl może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych tenofowirem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie 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 nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF07.

### Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Bursztynian tenofowiru dizoproksylu jest solą 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 ekspresowanych 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 deoksyrybonukleotydom, 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% ( $EC_{50}$ ) laboratoryjnego szczepu typu „dzikiego” HIV-1<sub>IIIB</sub> wynosi 1-6  $\mu\text{mol/l}$  w liniach komórek limfoidalnych, a  $EC_{50}$  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  $EC_{50}$  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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwtretowirusowymi, 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 wrażliwość na tenofowir.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg tenofowiru dizoproksylu na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki w skazują, 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 dawce 245 mg.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie 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. 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 (p <0,0001). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść tenofowiru dizoproksylu 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 porównaniu do -11 komórek/mm<sup>3</sup> dla placebo, wartość p = 0,0008). Odpowiedź przeciwwirusowa na tenofowiru dizoproksyl 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 dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanego substancją czynną, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu 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 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 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 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 tenofowiru dizoproksylu oraz stawudynę). Niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 obserwowano zgodną odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg.

Mutacja K65R pojawiła się u nieco wyższego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej tenofowiru dizoproksyl 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 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 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 tenofowiru dizoproksyl (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 telbivudynę 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 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 ślełą próbą, porównujących tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl znacząco przewyższał adefowir dipiwoksylu odnośnie pierwszorzędownego 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 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 tenofowiru dizoproksylem niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksylem 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 HBeAg w 48. tygodniu.**

| Parametr   | Badanie 174-0102<br>(ujemny HBeAg)             |   | Badanie 174-0103<br>(dodatni HBeAg)            |  |
|--|--|---|--|--|
|  | Tenofowir<br>dizoproksylu<br>245 mg<br>n = 250 | Adefowir<br>dipiwoksylu<br>10 mg<br>n = 125 | Tenofowir<br>dizoproksylu<br>245 mg<br>n = 176 | Adefowir<br>dipiwoksylu<br>10 mg<br>n = 90 |
| <b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>   | 71*  | 49  | 67*  | 12   |
| <b>Histologia</b><br>Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>                              | 72   | 69  | 74   | 68   |
| <b>Mediana obniżenia miana DNA HBV od wartości początkowej (log<sub>10</sub> kopii/ml)</b> | -4,7*  | -4,0  | -6,4*  | -3,7                                       |
| <b>DNA HBV (%)</b><br><400 kopii/ml (<69 j.m./ml)  | 93*  | 63  | 76*  | 13   |
| <b>AlAT (%)</b><br>Znormalizowana AlAT <sup>d</sup>  | 76   | 77  | 68*  | 54   |
| <b>Serologia (%)</b><br>HBeAg<br>zanik/serokonwersja                                       | nd.  | nd.   | 22/21  | 18/18                                      |
| HBs Ag<br>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 AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT ponad górną granicę normy.

nd. = nie dotyczy.

Tenofowiru dizoproksyl 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 dipiwoksylem (badanie GS-US-174-0102; 91%, 56% oraz badanie GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Odpowiedź na leczenie tenofowiru dizoproksylem była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AlAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AlAT (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 AlAT i 88% pacjentów z nieprawidłową początkową aktywnością AlAT 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 lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na tenofowiru dizoproksyl w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% 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 tenofowiru dizoproksylem (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

**Tabela 4: parametry skuteczności u wyrównanych pacjentów z ujemnym 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<br>n = 250 |                  |                  |                  |                  |                  | Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony<br>na tenofowir dizoproksylu 245 mg<br>n = 125 |                  |                  |                  |                  |                  |
|  | 96 <sup>b</sup>                          | 144 <sup>c</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><br><400 kopii/ ml<br>(<69 j.m./ml)  | 90                                       | 87               | 84               | 83               | 80               | 74               | 89  | 88               | 87               | 84               | 84               | 76               |
| <b>AlAT (%)</b><br>Znormalizowana<br>AlAT <sup>d</sup> | 72                                       | 73               | 67               | 70               | 68               | 64               | 68  | 70               | 77               | 76               | 74               | 69               |
| <b>Serologia (%)</b>                                   |  |                  |                  |                  |                  |                  |   |                  |                  |                  |                  |                  |
| HBeAg<br>zanik/serokonwersja                           | nd.                                      | nd.              | nd.              | nd.              | nd.              | nd.              | nd.   | nd.              | nd.              | nd.              | nd.              | nd.              |
| HBsAg<br>zanik/serokonwersja                           | 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT przekraczającą górną granicę normy.
- <sup>e</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>g</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
  - <sup>i</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
  - <sup>m</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).
  - <sup>o</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- nd. = nie dotyczy

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

| Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)                       |  |                  |                   |                   |                   |                    |  |                  |                  |                    |                    |                    |
|--|--|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Parametr <sup>a</sup>                                  | Tenofowir dizoproksylu 245 mg<br>n = 176 |                  |                   |                   |                   |                    | Adefowir dipiwoksylu 10 mg<br>zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg<br>n = 90 |                  |                  |                    |                    |                    |
|  | 96 <sup>b</sup>                          | 144 <sup>e</sup> | 192 <sup>h</sup>  | 240 <sup>j</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>   |
| <b>Tydzień</b>   |  |                  |                   |                   |                   |                    |  |                  |                  |                    |                    |                    |
| <b>DNA HBV (%)</b><br><400 kopii/ml<br>(<69 j.m./ml)   | 76                                       | 72               | 68                | 64                | 61                | 56                 | 74   | 71               | 72               | 66                 | 65                 | 61                 |
| <b>AIAT (%)</b><br>Znormalizowana<br>AIAT <sup>d</sup> | 60                                       | 55               | 56                | 46                | 47                | 47                 | 65   | 61               | 59               | 56                 | 57                 | 56                 |
| <b>Serologia (%)</b>                                   |  |                  |                   |                   |                   |                    |  |                  |                  |                    |                    |                    |
| HBeAg<br>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              |
| HBs Ag<br>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 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.
- <sup>b</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>j</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-T DF).
- <sup>m</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>o</sup> 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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<br>(ujemny wynik oznaczenia HBeAg)         |  | Badanie 174-0103<br>(dodatni wynik oznaczenia HBeAg)        |   |
|-----------|---|--|---|---|
|           | Tenofowir<br>dizoproksylu<br>245 mg<br>n = 250 <sup>c</sup> | Adefowir dipiwoksylu<br>10 mg zmieniony<br>na tenofowir<br>dizoproksylu 245 mg<br>n = 125 <sup>d</sup> | Tenofowir<br>dizoproksylu<br>245 mg<br>n = 176 <sup>c</sup> | Adefowir dipiwoksylu<br>10 mg zmieniony<br>na tenofowir<br>dizoproksylu 245 mg<br>n = 90 <sup>d</sup> |
| Odpowiedź | 88  | 85   | 90  | 92  |

|                                  |           |         |         |         |
|----------------------------------|-----------|---------|---------|---------|
| histologiczna <sup>a,b</sup> (%) | [130/148] | [63/74] | [63/70] | [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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>d</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

*Doświadczenie pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

W randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą 245 mg tenofowiru dizoproksyli z udziałem dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miana 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 dizoproksyli 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 dizoproksyli lub 245 mg tenofowiru dizoproksyli i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wirusową mianą DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksyli przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV [<169 kopii/ml (<9 j.m./ml); granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV] stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyli metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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 ślełą próbą i kontrolowanym z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tenofowiru dizoproksyli (n = 45), emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksyli (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem, początkowa średnia 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./l. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksyli, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyli. 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  $\leq 9$ , 74% (29/39) z grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem i 94% (33/35) z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylu w stosunku do 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<br>dizoproksylu<br>245 mg<br>(n = 45) | Emtrycytabina 200 mg<br>+ tenofowir dizoproksylu<br>245 mg<br>(n = 45) | Entekawir<br>(0,5 mg lub 1 mg )<br>n = 22 |
| <b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia)</b><br>n (%) <sup>a</sup>  | 3 (7%)  | 2 (4%)   | 2 (9%)                                    |
| <b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b><br>n (%) <sup>b</sup> | 4 (9%)  | 3 (7%)   | 1 (5%)                                    |
| <b>DNA HBV n (%)</b><br>$< 400$ kopii/ml<br>n (%)  | 31/44 (70%)                                     | 36/41 (88%)  | 16/22 (73%)                               |
| <b>AIAT n (%)</b><br>Prawidłowa aktywność AIAT   | 25/44 (57%)                                     | 31/41 (76%)  | 12/22 (55%)                               |
| <b><math>\geq 2</math> punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej</b><br>n (%)  | 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 MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>) w porównaniu do wartości początkowej</b>   | -1,8  | -2,3   | -2,6                                      |

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

<sup>b</sup> wartość p w porównaniu do 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 tenofowiru dizoproksyl, 76% (28/37) pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl 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 240 tygodniach (badanie GS-US-174-0121)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą 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, wiramią (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. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem i do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem. 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 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem miało miano DNA HBV <400 kopii/ml, a 51 z 79 pacjentów (65%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV <400 kopii/ml, a 59 z 83 pacjentów (71%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem, u 16 z 65 pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anty-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anty-HBe do 240. tygodnia. U dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anty-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anty-HBs.

#### *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 tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowiru dizoproksylem 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), 288. (n = 6) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowiru dizoproksyl.

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 dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksyl w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowiru dizoproksyl.

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 tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej tenofowiru dizoproksylem po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowiru dizoproksyl.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało tenofowiru dizoproksyl przez okres do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wiremii (miano DNA HBV > 400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym w trakcie leczenia tenofowiru dizoproksylem. Wśród nich dane sekwencyjne z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowiru dizoproksyl.

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) początkowo otrzymywało tenofowiru dizoproksyl z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa TDF-TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6) i 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało placebo z zastosowaniem metody ślepej próby przez 72 tygodnie i 52/54 pacjentów otrzymywało później tenofowir dizoproksylu (grupa PLB-TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8). W wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowiru dizoproksyl.

#### 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 tenofowiru dizoproksyl (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 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 tenofowiru dizoproksyl 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 ślepą próbą) w grupach otrzymujących tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie >4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących

leczenie tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem (n = 48) lub do grupy, w której kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, 83% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu był podobny dla grupy otrzymującej tenofowiru dizoproksyl i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej dla całego kośćca było mniejsze w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl w porównaniu z grupą otrzymującą stawudynę lub zydowudynę. U jednej osoby leczonej tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksyl przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych odpowiadających zaburzeniom czynności kanalka bliższego nerki (mediana okresu narażenia na tenofowiru dizoproksyl 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  $\geq 10^5$  kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ( $\geq 2 \times$  górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni tenofowiru dizoproksylem, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (>6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydamy, niezawierające tenofowiru dizoproksylu (>16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksyl miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie tenofowiru dizoproksylem była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy, 84% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy 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) nukleotydamy było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28)



aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy  $> 1,5 \times$  górna granica normy) w grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksyl miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

Po 72 tygodniach leczenia randomizowanego z zastosowaniem metody ślepej próby, każdy z pacjentów mógł przejść do leczenia tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby do 192. tygodnia. Po 72. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących tenofowiru dizoproksyl z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa TDF-TDF): 86,5% (45/52) pacjentów w grupie TDF-TDF miało miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV  $< 400$  kopii/ml gwałtownie wzrósł po rozpoczęciu leczenia TDF z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa PLB-TDF): 74,1% (40/54) pacjentów w grupie PLB-TDF miało miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF wyniósł 75,8% (25/33) wśród tych, u których na początku badania wynik oznaczenia HBeAg był dodatni i 100,0% (2 z 2 pacjentów) wśród tych, u których na początku badania wynik oznaczenia HBeAg był ujemny. U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 37,5% i 41,7%) nastąpiła konwersja do anty-HBe do 192. tygodnia.

Dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) z badania GS-US-174-0115 podsumowano w tabeli 8:

**Tabela 8: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania w 72. tygodniu i 192. tygodniu**

|   | Początek badania |                  | 72. tydzień         |                  | 192. tydzień          |                       |
|---|------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | TDF-TDF          | PLB-TDF          | TDF-TDF             | PLB-TDF          | TDF-TDF               | PLB-TDF               |
| Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>                              | -0.42<br>(0.762) | -0.26<br>(0.806) | -0.49<br>(0.852)    | -0.23<br>(0.893) | -0.37<br>(0.946)      | -0.44<br>(0.920)      |
| Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup> | nd.              | nd.              | -0.06<br>(0.320)    | 0.10<br>(0.378)  | 0.02<br>(0.548)       | -0.10<br>(0.543)      |
| Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>   | -0.19<br>(1.110) | -0.23<br>(0.859) | -0.36<br>(1.077)    | -0.12<br>(0.916) | -0.38<br>(0.934)      | -0.42<br>(0.942)      |
| Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>                  | nd.              | nd.              | -0.16<br>(0.355)    | 0.09<br>(0.349)  | -0.16<br>(0.521)      | -0.19<br>(0.504)      |
| Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>                                 | nd.              | nd.              | 1.9%<br>(1 pacjent) | 0%               | 3.8%<br>(2 pacjentów) | 3.7%<br>(2 pacjentów) |
| Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>  | nd.              | nd.              | 0%                  | 0%               | 0%                    | 1.9%<br>(1 pacjent)   |
| Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa   | nd.              | nd.              | 5.14%               | 8.08%            | 10.05%                | 11.21%                |

|  |     |     |       |       |       |       |
|--|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca | nd. | nd. | 3.07% | 5.39% | 6.09% | 7.22% |
|--|-----|-----|-------|-------|-------|-------|

nd. = nie dotyczy

<sup>a</sup> Wskaźnik Z-score BMD nie korygowane dla masy ciała i wzrostu

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w 72. tygodniu

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w HIV i przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV, tenofowiru dizoproksyl zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianom do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek 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 tenofowiru dizoproksylu po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie 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 tenofowiru dizoproksylu, mediana  $C_{max}$  w surowicy mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie 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 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%, w zakresie stężeń tenofowiru odpowiednio od 0,01 do 25 µg/ml.

### Metabolizm

W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowiru dizoproksyl 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). Tenofowiru dizoproksyl w stężeniu 100 µmol/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 tenofowiru dizoproksylem 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 wydzielenia kanalikowego tenofowiru jest wpływ do komórki bliższego kanalika za pośrednictwem ludzkich nośników anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 oraz wypływ do moczu za pośrednictwem białka oporności wielolekowej (MRP 4, ang. multidrug resistant protein 4).

### Liniowość lub nielineowość

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru były niezależne od dawki 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)  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$  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, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

*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, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu 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 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 końcowym 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 klirensiem kreatyniny  $< 50$  ml/min lub u pacjentów już mających ESRD i wymagających dializy, zaleca się zmianę przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami 245 mg tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.2).

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów niepoddawanych hemodializie, z klirensiem 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 Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg 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 kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości 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 kości 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, ciężę ani parametry płodu. Jednak tenofowiru dizoprosyl zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna 112

Skrobia żelowana kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E572)

#### *Otoczka*

Indygotyna lak (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 4000

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

Po pierwszym otwarciu: 30 dni, przy przechowywaniu w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE zawierająca pojemnik ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz z wieczkiem z PP, zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

30 (1 × 30) tabletek powlekanych

opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 × 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23324

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2016

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.09.2018