

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir disoproxil Sandoz, 245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 220 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie migdała o wymiarach 16 mm x 10 mm, z wytłoczonym napisem 'H' na jednej stronie i 'T11' na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Zakażenie HIV-1*

Stosowanie produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi jest wskazane w leczeniu dorosłych z zakażeniem HIV-1.

U osób dorosłych wykazanie korzyści ze stosowania dizoproksylu tenofowiru w zakażeniu HIV-1 oparto na wynikach jednego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, obejmującego także pacjentów z wysokim mianem wirusa (>100 000 kopii/ml) oraz badań, w których tenofowir dizoproksyl dodano do ustalonego schematu terapii podstawowej (głównie obejmującej trzy leki) u pacjentów uprzednio poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zakończonej niepowodzeniem na wczesnym jej etapie (<10 000 kopii/ml, gdzie większość pacjentów miała <5000 kopii/ml).

Produkt leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz 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.

Podjęmując decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz u pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.

##### *Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B*

Produkt leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz 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 histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem (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 leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz 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 histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażenia HIV i (lub) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu Tenofovir disoproxil Sandoz w leczeniu zakażenia HIV lub w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowanych doustnie raz na dobę, 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 produkt leczniczy 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 albo 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 produkt leczniczy 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.

Tenofovir dizoproksyl może być również dostępny w innych postaciach farmaceutycznych do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla odpowiednich postaci farmaceutycznych.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *HIV-1*

U młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg zalecaną dawką produktu Tenofovir disoproxil Sandoz jest 245 mg (jedna tabletką) przyjmowanych doustnie raz na dobę, z posiłkiem (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Produkt leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz nie jest odpowiedni dla dzieci o masie ciała poniżej 35 kg. Dla tych pacjentów dostępny może być tenofovir dizoproksyl w innych postaciach farmaceutycznych. Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru 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 zalecaną dawką produktu Tenofovir disoproxil Sandoz jest 245 mg (jedna tabletką) przyjmowanych doustnie raz na dobę, z posiłkiem (patrz punkty 4.8 i 5.1). Optymalna długość leczenia nie jest obecnie znana.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru 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.

Tenofovir dizoproksyl może być również dostępny w innych postaciach farmaceutycznych do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat, dla której nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla odpowiednich postaci farmaceutycznych.

### *Pominięta dawka*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć lek z posiłkiem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli od pominiętej dawki produktu Tenofovir disoproxil Sandoz minęło więcej niż 12 godzin i zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz u pacjenta wystąpią wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po więcej niż 1 godzinie od przyjęcia produktu Tenofovir disoproxil Sandoz, przyjęcie drugiej dawki nie jest konieczne.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Brak dostępnych danych, na podstawie których można by określić zalecane dawkowanie u osób w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Tenofovir wydalany jest przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zwiększa się narażenie na działanie tenofowiru.

### Dorośli

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) i nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Dlatego u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dizoproksyl tenofowiru należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia. U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, zaleca się stosowanie dizoproksylu tenofowiru w innych postaciach farmaceutycznych umożliwiających podanie zmniejszonej dawki. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych w odpowiednich postaciach farmaceutycznych.

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

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za stosowaniem u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg raz na dobę.

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

U pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować tenofowiru dizoproksylu w innych postaciach farmaceutycznych (takich jak granulaty), można wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami (245 mg) produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych. Podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu co 48 godzin jest możliwe w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania

pojedynczej dawki u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (w tym u wymagającym hemodializy pacjentów ze schyłkową chorobą nerek), ale nie było ono potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego względu 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 pacjent nie jest w stanie przyjmować tenofowiru dizoproksylu w innych postaciach farmaceutycznych (takich jak granulaty) i nie jest dostępne inne leczenie, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami (245 mg) produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych:

- ciężkie zaburzenia czynności nerek: 245 mg tenofowiru dizoproksylu można podawać co 72-96 godzin (dawkowanie dwa razy na tydzień)
- pacjenci poddawani hemodializie: 245 mg tenofowiru dizoproksylu można podawać co 7 dni, po ukończeniu zabiegu hemodializy\*.

Takie dostosowywanie przerw między kolejnymi dawkami nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami produktu Tenofovir disoproxil Sandoz nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Dlatego należy ściśle monitorować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

\* Zazwyczaj dawkowanie raz na tydzień, przy założeniu trzech zabiegów hemodializy tygodniowo, z których każdy trwa około 4 godzin lub po 12-godzinnej hemodializie skumulowanej.

Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u niedializowanych pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tenofowiru dizoproksylu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

W razie przerwania leczenia produktem Tenofovir disoproxil Sandoz pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i zakażeniem HIV lub bez zakażenia, konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Sposób podawania*

Tabletki produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz należy przyjmować raz na dobę, doustnie, podczas jedzenia.

Dla pacjentów z trudnościami w połykaniu tabletek powlekanych może być dostępny tenofowir dizoproksyl w postaci granulatu. Należy zapoznać się z treścią odpowiedniej Charakterystyki Produktu leczniczego.

Jednak w wyjątkowych przypadkach tabletki produktu Tenofovir disoproxil Sandoz można podać natychmiast po rozkruszeniu i całkowitym zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancją 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 tenofowirem dizoproksylem należy każdemu pacjentowi zakażonemu HBV zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz niżej „Jednoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B”).

##### *HIV-1*

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

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

Należy poinformować pacjentów, że nie dowiedziono, aby tenofowir dizoproksyl zapobiegał ryzyku przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

##### Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać razem z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tenofowir dizoproksyl lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksyłem.
- Nie zaleca się jednoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny. Jednoczesne ich podawanie powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych dydanozyny (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Jednoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej (tj. czynnej) dydanozyny. Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowirem dizoproksylem wiązało się z dużym 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, a także z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży 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 zgłaszano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi’ego), patrz punkt 4.8.

###### *Kontrolowanie czynności nerek*

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem dizoproksylem zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny oraz kontrolowanie 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 zaburzeń czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeśli u któregośkolwiek dorosłego pacjenta otrzymującego tenofowir dizoproksyl stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył 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 kanalik bliższego nerki”). U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny zmniejszonym do  $<50$  ml/min lub stężeniem fosforanów w surowicy zmniejszonym do  $<1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l) należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylem. Odstawienie tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

### *Jednoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

Należy unikać podawania tenofowiru dizoproksylu, jeśli pacjent otrzymuje lub ostatnio otrzymywał produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydy, amfoterycynę B, foskarnet, gancyklowir, pentamidynę, wankomycynę, cydofowir lub interleukinę-2). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub w przypadku wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli tenofowir dizoproksyl podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono większe ryzyko zaburzeń czynności nerek. U tych pacjentów konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy dokładnie rozważyć jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Nie przeprowadzano badań klinicznych tenofowiru dizoproksylu u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wydalane poprzez taką samą drogę nerkową (w tym z udziałem białek transportowych ludzkiego nośnika anionów organicznych [hOAT] 1 i 3 lub MRP 4 [np. cydofowiru, o znanym działaniu nefrotoksycznym]). Te nerkowe białka nośnikowe mogą być odpowiedzialne za wydzielanie kanalikowe oraz częściowo eliminację tenofowiru i cydofowiru przez nerki. Dlatego jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które są wydalane za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej (w tym białek nośnikowych hOAT 1 i 3 lub MRP 4) może zmienić ich farmakokinetykę. Jeśli nie jest to konieczne, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są wydalane za pośrednictwem tej samej drogi nerkowej. Jeśli jednak nie można tego uniknąć, należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Dorośli pacjenci z klirensem 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 dizoproksyl należy stosować tylko wtedy, gdy możliwe 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 inne leczenie, należy dostosować przerwy między kolejnymi dawkami i ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Wpływ na kości*

U pacjentów z zakażeniem HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania

klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwtretowirusowo, w którym porównywano tenofowir dizoproksyl ze stawudyną w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) biodra i kręgosłupa. Zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany wartości biomarkerów kości w porównaniu z wartościami początkowymi były w 144. tygodniu leczenia znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksyl. Zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe w tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia. Jednak po 144 tygodniach nie stwierdzono zwiększonego ryzyka złamań ani dowodów wskazujących na znaczące klinicznie zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. U pacjentów z osteoporozą z dużym ryzykiem złamań należy rozważyć inne schematy leczenia.

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

W razie 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 szkodliwego wpływu na kości i nerki. Ponadto nie można w pełni stwierdzić odwracalności działania nefrotoksycznego. Dlatego zaleca się 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*

W badaniu klinicznym GS-US-104-0352 zgłaszano występowanie u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do <12 lat działań niepożądanych ze strony nerek, odpowiadających zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### *Kontrolowanie czynności nerek*

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

#### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeśli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego tenofowir 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 nerki”). W razie podejrzewania lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek, należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia tenofowirem dizoproksylem.

Przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Jednoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania dizoproksylu tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać leczenia tenofowirem dizoproksylem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy je przerwać, jeśli wystąpią zaburzenia czynności nerek w czasie jego stosowania.

### *Wpływ na kości*

Produkt leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowirem dizoproksylem zmian BMD na stan zdrowia kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

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

### Choroby wątroby

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

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby, z >9 punktami według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT). Pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby lub nerek. Dlatego w tej grupie pacjentów należy ściśle kontrolować parametry czynności wątroby, dróg żółciowych i nerek.

### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

#### *Zaostrzenie podczas leczenia*

Samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy. Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność ALAT w surowicy może się zwiększyć u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby zwiększenie aktywności ALAT w surowicy nie wiąże się na ogół ze zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacją czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby wskutek zaostrzenia zapalenia wątroby, dlatego konieczne jest ich ściśle monitorowanie podczas leczenia.

#### *Zaostrzenie po przerwaniu leczenia*

Zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przegrali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu wiążą się zazwyczaj ze zwiększeniem miana DNA HBV i wydaje się, że w większości przypadków ustępują samoistnie. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego pogorszenia, w tym przypadki śmiertelne. Przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy regularnie kontrolować czynność wątroby zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników laboratoryjnych. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, gdyż 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.

#### *Jednoczesne zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D*

Brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

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

Ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV, u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV należy stosować tenofowir dizoproksyl tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwwirusowej. U pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występuje nieprawidłowa czynność wątroby podczas skojarzonej terapii przeciwwirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), dlatego należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. W razie pogorszenia przebiegu choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub



zaprzestanie leczenia. Należy jednak pamiętać, że zwiększenie aktywności AlAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz wyżej „Zaostrzenie zapalenia wątroby”.

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C  
Wykazano, że jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, zwłaszcza jeśli stosowane są razem ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowir dizoproksyl i lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

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

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem 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. Kontrolowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi określają ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy klinicznie sposób.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po ekspozycji 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 zaburzenia 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. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększona aktywność lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano opóźnione zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające, czy trwałe. Powyższe obserwacje należy brać pod uwagę u każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne o nieznannej etiologii, zwłaszcza neurologiczne. Nie zmieniają one obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania leczenia przeciwwirusowego u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z zakażeniem HIV i ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Typowo reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Odpowiednimi 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.

Zgłaszano też przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basełowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) występujących w przebiegu reaktywacji immunologicznej,

jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą nastąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Wprawdzie uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmująca stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężką immunosupresję, zwiększoną wartość BMI), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Pacjentów należy poinformować, aby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie badano działania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ze względu na większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku.

Produkt leczniczy Tenofovir disoproxil Sandoz zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wyniki doświadczeń *in vitro* oraz znana droga eliminacji tenofowiru wskazują, że możliwość interakcji tenofowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest mała.

#### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produktu Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tenofowir dizoproksyl lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem.

#### *Dydanozyna*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

Ponieważ tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, jednoczesne 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 (tj. cydofowir) może spowodować zwiększenie stężenia tenofowiru i (lub) podawanych z nim produktów leczniczych w surowicy.

Należy unikać podawania tenofowiru dizoproksylu jednocześnie 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, że takrolimus może wpływać na czynność nerek, zalecana jest ścisła obserwacja podczas jednoczesnego podawania z tenofowirem dizoproksylem.

#### Inne interakcje

W tabeli 1 wymieniono interakcje między tenofowirem dizoproksylem i innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczone „↑”, zmniejszenie stężenia „↓”, brak zmiany „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę „2×d.” i raz na dobę „1×d.”).

**Tabela 1 Interakcje między tenofowirem dizoproksylem i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze wg zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenie leków Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowiru dizoproksylu
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir/rytonawir (300 1×d./100 1×d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir/rytonawir (400 2×d./100 2×d.)	Lopinawir/rytonawir: Bez znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir (300/100 2×d.)	Darunawir: Bez znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki i kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).

	zwiększającej ilość fosforylowanej (tj. aktywnej) dydanozyny. Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowirem dizoproksylem wiązało się z dużym odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HIV-1.	
Adefowir dipiwoksyl	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Brak znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu z entekawirem.
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + atazanawir/rytonawir (300 mg 1xd./100 mg 1xd.) + emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem 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 ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + darunawir/rytonawir (800 mg 1xd./100 mg 1xd.) + emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego 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 razem 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 ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>Tenofowir:  AUC: ↑ 98%  C<sub>max</sub>: ↑ 79%  C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	
<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + emtrycytabina/rylpiwiryna/tenofowir dizoproksyl (200 mg/25 mg/245 mg 1xd.)</p>	<p>Ledipaswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rylpiwiryna:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 40%  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + dolutegrawir (50 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	
<p>Sofosbuwir/welpataswir (400 mg /100 mg 1xd.) + atazanawir/rytonawir (300 mg 1xd. /100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/ 245 mg 1xd.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może spowodować nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu stosowanego jednocześnie z sofosbuwirem/welpataswirem i lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności i częstego kontrolowania czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir/welpataswir (400 mg /100 mg 1xd.) + darunawir/rytonawir (800 mg 1xd. /100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/ 245mg 1xd.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może spowodować nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ustalono bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu stosowanego jednocześnie z</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% <math>C_{max}</math>: ↑ 55% <math>C_{min}</math>: ↑ 52%</p>	sofosbuwirem/welpataswirem i lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności i częstego kontrolowania czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg /100 mg 1xd.) + lopinawir/rytonawir (800 mg 1xd. /200 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/ 245mg 1xd.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% <math>C_{max}</math>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 30% <math>C_{min}</math>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 42% <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może spowodować nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ustalono bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu stosowanego jednocześnie z sofosbuwirem/welpataswirem i lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności i częstego kontrolowania czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg /100 mg 1xd.) + raltegrawir (400 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/ 245mg 1xd.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle



	<p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg /100 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg /200 mg/ 245mg 1xd.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Po jednoczesnym zastosowaniu sofosbuwiru/welpataswiru i efawirenzu spodziewane jest zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sofosbuwiru/welpataswiru i produktów leczniczych zawierających efawirenz.
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + emtrycytabina/rylpiwiryna/tenofowir dizoproksyl (200 mg /25 mg/245mg 1xd.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek

	<p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	(patrz punkt 4.4).
<p>Sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir (400 mg/ 100 mg/100 mg+100 mg 1xd.)<sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1xd.) + rytonawir (100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245mg 1xd.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ND</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ND</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może spowodować nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu stosowanego jednocześnie z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności i częstego kontrolowania czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	$C_{\min}$ : ↑ 47%	
Sofosbuwir (400 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↓ 19%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↓ 23%  Efawirenz: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Tenofowir: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↑ 25% $C_{\min}$ : ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

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

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

<sup>3</sup> Badanie przeprowadzono z zastosowaniem dodatkowych 100 mg woksylaprewiru w celu uzyskania ekspozycji na woksylaprewir spodziewany u pacjentów z zakażeniem HIV.

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną, lamiwudyną, indynawirem, efawirenzem, nelfinawirem, sakwinawirem (wzmocnionym rytonawirem), metadonem, rybawiryną, ryfampicyną, takrolimusem lub hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym norgestymat i etinyloestradiol.

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

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

### Ciąża

Duża liczba danych uzyskanych od kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazuje, aby tenofowir dizoproksyl wywoływał wady rozwojowe lub działał 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 kobiecego. Brak wystarczających informacji dotyczących działania tenofowiru na organizm noworodków lub niemowląt. Dlatego produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Z zasady kobiety zakażone HIV i HBV nie powinny karmić piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV i HBV na niemowlę.

## Płodność

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące wpływu tenofowiru dizoproksylu na płodność. Badania na zwierzętach nie wskazują szkodliwego wpływu tenofowiru dizoproksylu na płodność.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia tenofowirem dizoproksylem notowano występowanie zawrotów głowy.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt często zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących tenofowir zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *HIV-1*

Można spodziewać się, że działania niepożądane wystąpią u około jednej trzeciej pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Reakcje te to zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Około 1% dorosłych pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl przerwało leczenie ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru i dydanozyny, gdyż 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 działania niepożądane (w większości lekkie) wystąpią u około jednej czwartej pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym tenofowiru dizoproksylu były nudności (5,4%).

Zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano zarówno podczas leczenia, jak i po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane tenofowiru dizoproksylu oceniono na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z badań klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu tenofowiru do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w tabeli 2.

#### *Badania kliniczne HIV-1*

Ocena działań niepożądanych dotyczących HIV-1 bazuje na doświadczeniach z dwóch badań klinicznych z udziałem 653 uprzednio leczonych pacjentów otrzymujących przez 24 tygodnie tenofowir dizoproksyl (n=443) lub placebo (n=210) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym komparatorskim badaniu z podwójnie ślełą próbą, w którym 600 dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymywało przez 144 tygodnie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (n=299) lub stawudynę (n=301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

#### *Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B*

Ocena działań niepożądanych dotyczących 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, otrzymujących przez 48 tygodni 245 mg tenofowiru dizoproksylu na dobę (n=426) lub 10 mg/dobę adefowiru dipiwoksylu (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 (wg wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [ang. modification of diet in renal disease, MDRD]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, szybkość rocznego pogorszenia się czynności nerek po rozpoczęciu badania u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem wynosiła -1,41 ml/min na rok (wg wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (wg 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 czynną kontrolą (lek standardowy GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci otrzymywali przez 48 tygodni tenofowir dizoproksyl (n=45) lub emtrycytabinę plus tenofowir dizoproksyl (n=45) albo entekawir (n=22).

W grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl 7% pacjentów przerwało leczenie z powodu działania niepożądanego; u 9% pacjentów wystąpiło potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl do 48. tygodnia. Nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic między połączonymi grupami otrzymującymi tenofowir a grupą leczoną entekawirem. Po 168 tygodniach u 16% (7/45) pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem, u 4% (2/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem oraz u 14% (3/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem stwierdzono brak tolerancji. 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem, Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy  $< 2$  mg/dl wykazano u 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem oraz 9% (2/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem.

W 168. tygodniu wśród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby częstość zgonów wynosiła 13% (6/45) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Odsetek pacjentów, u których rozwinął się rak wątrobowokomórkowy, wyniósł 18% (8/45) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem i 9% (2/22) w grupie leczonej entekawirem.

Osoby z dużymi wartościami początkowymi CPT były bardziej narażone na ciężkie 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 badaniu z podwójnie ślełą próbą (GS-US-174-0121), w którym 280 opornych na działanie lamiwudyny pacjentów otrzymywało przez 240 tygodni tenofowir dizoproksyl (n=141) lub emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem (n=139).

Działania niepożądane o podejrzanym (co najmniej możliwym) związku z leczeniem wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości określono jako: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

**Tabela 2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych tenofowiru dizoproksylu odnotowanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>

Rzadko:	kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	zawroty głowy
Często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
Często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często:	wysypka
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
Rzadko:	osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niekiedy przyczyniająca się do złamań) <sup>1,2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
Rzadko:	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 często:	osłabienie
Często:	uczucie zmęczenia

<sup>1</sup> To działanie niepożądane może wystąpić w następstwie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. U pacjentów bez tych zaburzeń nie uważa się go za związane przyczynowo ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu.

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu tenofowiru dizoproksylu do obrotu, ale nie było ono obserwowane w trakcie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani w programie rozszerzonego dostępu tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości określono na podstawie obliczeń statystycznych w odniesieniu do łącznej liczby pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n=7319).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ tenofowir może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się kontrolowanie 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 klirens kreatyniny pozostał zmniejszony mimo odstawienia tenofowiru dizoproksylu. Prawdopodobieństwo niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu jest większe u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek (tacy jak pacjenci z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym), patrz punkt 4.4

##### *HIV-1*

##### *Interakcja z dydanozyną*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, gdyż powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko związanych z nią działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano zapalenie trzustki

i kwasieć mleczanową, 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 HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może wystąpić reakcja zapalna lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano też choroby autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą pojawić się 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. Ich częstość występowania 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-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) i >2-krotnie większe niż przed rozpoczęciem leczenia wystąpiło u 2,6% pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem. Mediana czasu do zwiększenia aktywności ALAT podczas leczenia wynosiła 8 tygodni, a 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 kontrolowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

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

U pacjentów zakażonych HBV wystąpiły dowiedzione klinicznie i laboratoryjnie objawy zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia tego zakażenia (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 pediatrycznych (w wieku od 2 do <18 lat) z zakażeniem HIV-1, otrzymujących przez 48 tygodni tenofowir dizoproksyl (n=93) lub placebo/czynną substancję porównawczą (n=91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych tenofowirem dizoproksylem były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych tego leku u dorosłych (patrz punkty 4.8 „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych” i 5.1).

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenie BMD. U zakażonej HIV-1 młodzieży wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały tenofowir 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 tenofowir 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 leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na tenofowir dizoproksyl (mediana okresu narażenia na podawany lek wynosiła 331 tygodni). U 5 pacjentów (5,6%), z których 4 przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem, wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na zaburzenia czynności kanałki bliższego nerki. U 7 pacjentów szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiła od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. U 3 z nich wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania 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 przez 72 tygodnie tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg (n=52) lub placebo (n=54). Działania niepożądane obserwowane u nastoletnich pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylem były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych tego leku u dorosłych (patrz punkty 4.8 „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych” oraz 5.1).

U zakażonej HBV młodzieży obserwowano zmniejszenie BMD. Wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały tenofowir 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 tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego należy zachować u nich ostrożność podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ tenofowir dizoproksyl może działać szkodliwie na nerki, zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych tenofowirem dizoproksylem (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 razie przedawkowania należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy zatrucia (patrz punkty 4.8 i 5.3), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

### Postępowanie

Tenofowir można usunąć metodą hemodializy. Mediana klirensu hemodializacyjnego tenofowiru wynosi 134 ml/min. Nie wiadomo, czy tenofowir można usunąć metodą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy – inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AF07



### Mechanizm działania i wyniki działań farmakodynamicznych

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

### *Dane dotyczące HIV*

#### *Działanie przeciwwirusowe przeciw HIV w warunkach in vitro*

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

### *Oporność*

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

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu GS-99-907 leczonym wcześniej 550 dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/ $\text{mm}^3$ , średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4  $\log_{10}$  kopii/ml (u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło <5000 kopii/ml), a 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  $\log_{10}$  poziomów RNA HIV-1 w surowicy (DAVG24) wyniosła -0,03  $\log_{10}$  kopii/ml oraz -0,61  $\log_{10}$  kopii/ml u osób otrzymujących, odpowiednio, placebo i 245 mg tenofowiru dizoproksylu ( $p < 0,0001$ ). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść 245 mg tenofowiru dizoproksylu obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu (DAVG24) (+13 komórek/ $\text{mm}^3$  dla 245 mg tenofowiru dizoproksylu w porównaniu

z -11 komórek/mm<sup>3</sup> dla placebo, p=0,0008). Odpowiedź przeciwwirusowa na tenofowir dizoproksyl utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG48 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 otrzymujących 245 mg tenofowiru dizoproksylu rozwinęła się mutacja K65R.

W trwającej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg w porównaniu ze stawudyną, 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 objawy zakażenia HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. U 43% pacjentów początkowe miano wirusa wynosiło >100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła <200 na ml.

Analiza celowości leczenia (brakujące dane i zmiana leczenia przeciwretrowirusowego (ang. antiretroviral therapy, ART) były traktowane jako niepowodzenie terapii) wykazała, 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 i 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 i 64% i 63% w grupie leczonej stawudyną.

W 48. tygodniu leczenia średnia zmiana wobec 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 i stawudynę). W 144. tygodniu leczenia średnie zmiany wobec 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 i stawudynę). Zgodną odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylem w dawce 245 mg obserwowano niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4.

Mutacja K65R pojawiła się u nieco większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl niż w grupie kontrolnej (2,7% vs. 0,7%). We wszystkich przypadkach oporność na efawirenz lub lamiwudynę poprzedzała rozwój K65R lub występowała jednocześnie. W grupie przyjmującej 245 mg tenofowiru dizoproksylu 8 pacjentów było zakażonych HIV z ekspresją mutacji K65R, z czego 7 przypadków mutacji pojawiło się w ciągu pierwszych 48 tygodni leczenia, zaś ostatni przypadek miał miejsce w 96. tygodniu. Aż do 144. tygodnia nie zaobserwowano kolejnych przypadków rozwinięcia się mutacji K65R. U jednego pacjenta z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem 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 cytotoksyczne 50%) >100 μmol/l.

##### *Oporność*

Nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na tenofowir 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  $EC_{50}$  1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Korzyści ze stosowania tenofowiru dizoproksylu w wyrównanej i niewyrównanej czynności wątroby wykazano na podstawie odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej i serologicznej u dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Wśród leczonych pacjentów byli pacjenci dotychczas nieleczeni, uprzednio leczeni lamiwudyną lub adefowirem dipiwoksylem oraz pacjenci z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyl na początku badania. Korzyści wykazano również na podstawie odpowiedzi histologicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.

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

Wyniki uzyskane u ciągu 48 tygodni z dwóch randomizowanych badań fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, porównujących tenofowir dizoproksyl z adefowirem dipiwoksylem u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby są przedstawione niżej w tabeli 3. Badanie GS-US-174-0103 przeprowadzono z udziałem 266 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, a w badaniu GS-US-174-0102 uczestniczyło 375 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAb.

W obu badaniach tenofowir dizoproksyl znacząco przewyższał adefowir dipiwoksyl w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miana DNA HBV <400 kopii/ml i poprawa o co najmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie tenofowirem dizoproksylem w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większą liczbą pacjentów z mianem DNA HBV <400 kopii/ml niż w przypadku leczenia 10 mg adefowirem dipiwoksylem. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o co najmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz niżej tabela 3).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksylem miała znormalizowaną aktywność ALAT i osiągnęła zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz tabela 3).

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

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowir 245 mg n=250	Adefowir dipiwoksyl 10 mg n = 125	Tenofowir dizoproksyl 245 mg n=176	Adefowir dipiwoksyl 10 mg n=90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana zmniejszenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b>				

(log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana aktywność AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja	nd	nd	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* wartość p *versus* adefowir dipiwoksyl <0,05.

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

<sup>b</sup> Poprawa o co najmniej 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 (ang. limit of detection, LOD).

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

nd. = nie dotyczy.

Tenofowir dizoproksyl był związany ze znacząco większą liczbą pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV (<169 kopii/ml [ $<29$  j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego w teście z zastosowaniem analizatora COBAS TaqMan HBV firmy Roche) w porównaniu odpowiednio z adefowirem dipiwoksylem (badanie GS-US-174-0102; 91%, 56% oraz badanie GS-US-174-0103; 69%, 9%).

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, po trwającym 48 tygodni okresie leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (245 mg tenofowiru dizoproksylu lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na tenofowir 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 tenofowirem dizoproksylem (patrz niżej tabele 4 i 5).

**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**

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

<sup>a</sup> Na podstawie algorytmu oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation): liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu wystąpienia punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, a także liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia w ramach otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem 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 tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowirem z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>j</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem 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 tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>m</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany w analizie Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-tenofowir dizoproksyl).

<sup>o</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem 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**

Parametr <sup>a</sup>	Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg						Adefowir dipiwoksyl 10 mg zmieniony na dizoproksyl tenofowir 245 mg					
	n=176						n=90					
Tydzień	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>DNA HBV (%)</b> <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana aktywność AIAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg zanik/serokonwersja	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	11/ 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> Na podstawie algorytmu oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation): liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu wystąpienia punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, a także liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia w ramach otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem 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 tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany w analizie Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>i</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

- <sup>j</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>k</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany w analizie Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-tenofowir dizoproksyl).
- <sup>m</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>o</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- <sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem 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 niżej tabela 6). U 95% (225/237) pacjentów bez początkowej marskości wątroby i u 99% (93/94) pacjentów z początkową marskością wątroby nie było zmian lub wystąpiła poprawa obrazu zwłóknienia (w skali Ishaka). Spośród 94 pacjentów z początkową marskością wątroby (5-6 punktów w skali Ishaka) u 26% (24) nie doszło do zmiany obrazu zwłóknienia w skali Ishaka, a u 72% (68) nastąpiło cofnięcie się marskości o co najmniej 2 punkty w skali Ishaka w 240. tygodniu.

**Tabela 6 Odpowiedź histologiczna (%) u wyrównanych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 240. tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi**

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

<sup>a</sup> Populacja wykorzystana do analizy histologii obejmowała wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji wątroby (brak = wykluczenie) w 240. tygodniu. Wykluczono odpowiedź po dodaniu emtrycytabiny (łącznie 17 pacjentów w obu badaniach).

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

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia tenofowirem 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 dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

*Doświadczenie u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

W randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 245 mg tenofowiru dizoproksylu z udziałem dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV-1

i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miano DNA HBV w surowicy pacjentów przydzielonych losowo do grupy tenofowiru wynosiły początkowo 9,45 log<sub>10</sub> kopii/ml (n=27). Leczenie z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu było związane u pacjentów, dla których dostępne były dane z 48 tygodni, ze średnią zmianą miano DNA HBV w surowicy wynoszącą -5,74 log<sub>10</sub> kopii/ml (n=18) od wartości początkowej. Poza tym u 61% pacjentów aktywność AlAT w 48. tygodniu była prawidłowa.

*Doświadczenie u pacjentów z ciągłą replikacją wirusa (badanie GS-US-174-0106)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiremią (miano DNA HBV ≥1000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem otrzymywało wcześniej lamiwudynę. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV <400 kopii/ml (<69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem (p=0,672). Ponadto niewykrywalne miano DNA HBV (<169 kopii/ml [<29 j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego testu Cobas TaqMan HBV firmy Roche) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem (p=0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, gdyż badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabiną i tenofowir dizoproksyl metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i tenofowirem 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 z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tenofowiru dizoproksylu (n=45), emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (n=45) lub entekawiru (n=22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej tenofowirem 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./ml. U 42% (19/45) pacjentów otrzymywało przez co najmniej 6 miesięcy lamiwudynę, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylem, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyl. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o ≥0,5 mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <2 mg/dl.

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

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

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n=45)	Emtrycytabina 200 mg/tenofowir dizoproksyl 245 mg (n=45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) (n=22)



<b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia) n (%)<sup>a</sup></b>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu z wartością początkową lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy <math>&lt; 2</math> mg/dl n (%)<sup>b</sup></b>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%) &lt;400 kopii/ml n (%)</b>	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AIAT n (%) Prawidłowa aktywność AIAT</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b><math>\geq 2</math> punkty obniżenia CPT w porównaniu z wartością początkową n (%)</b>	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu z wartością początkową</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana w skali MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>) w porównaniu z wartością początkową</b>	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Według analizy, zgodnie z którą każdy przypadek pacjenta, który nie ukończył badania lub zmienił lek, uznawane jest za niepowodzenie terapii, 50% (21/42) pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl, 76% (28/37) pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz 52% (11/21) pacjentów otrzymujących entekawir osiągnęło w 168. tygodniu miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml.

#### *Doświadczenie u pacjentów z opornym na lamiwudynę HBV po 240 tygodniach (badanie GS-US-174-0121)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (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  $\geq 1000$  j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u 5 pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem i do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem 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  $\log_{10}$  kopii/ml, a średnia aktywność AIAT wynosiła 79 j./l.

Po 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem miało miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml, a 51 z 79 pacjentów (65%) wykazywało prawidłową aktywność AIAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml, a 59 z 83 pacjentów (71%) wykazywało prawidłową aktywność AIAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem, u 16 z 65

pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. U 2 pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

#### *Oporność kliniczna*

U 426 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 grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w tygodniach 48. (n=39), 96. (n=24), 144. (n=6), 192. (n=5), 240. (n=4), 288. (n=6) i 384. (n=2), otrzymujących tenofowir dizoproksyl w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowir dizoproksyl.

U 215 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 grupy otrzymującej adefowir dipiwoksyl z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowirem 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 tygodniach 48. (n=16), 96. (n=5), 144. (n=1), 192. (n=2), 240. (n=1), 288. (n=1) i 384. (n=2), otrzymujących tenofowir dizoproksyl w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowir dizoproksyl.

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyl na początku badania) otrzymywało tenofowir 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 tenofowir dizoproksyl. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksyl.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało tenofowir 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 tenofowirem 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 tenofowir 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 tenofowir dizoproksyl z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa tenofowir dizoproksyl-tenofowir dizoproksyl). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w tygodniach 48. (n=6), 72. (n=5), 96. (n=4), 144. (n=2) i 192. (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, a 52/54 pacjentów otrzymało później tenofowir dizoproksyl (grupa PLB-tenofowir dizoproksyl). 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 tenofowir dizoproksyl.

### Dzieci i młodzież

#### *HIV-1*

W badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, otrzymywało tenofowir dizoproksyl (n=45) lub placebo (n=42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (ang. optimised background regimen, OBR) 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 w oparciu o ekstrapolację danych uzyskanych u dorosłych i porównawcze dane farmakokinetyczne można oczekiwać korzyści dla młodzieży (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir 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 tenofowir 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 tenofowir dizoproksyl niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir 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 tenofowirem 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 tenofowirem dizoproksylem (n=48) lub do grupy, w której przez 48 tygodni kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n=49). W 48. tygodniu, 83% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir 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 tenofowir dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl i 94% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 <400 kopii/ml w 48. tygodniu.

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoproksyl lub stawudynę albo 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 tenofowir dizoproksyl i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu był podobny dla grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej dla całego kośćca było mniejsze w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl w porównaniu z grupą otrzymującą stawudynę lub zydowudynę. U jednej osoby leczonej tenofowirem 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 tenofowirem dizoproksylem przez 96 tygodni. Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352 leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na tenofowir dizoproksyl. U 5 pacjentów (5,6%), z których 4 przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem, wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (mediana okresu narażenia na tenofowir dizoproksyl: 331 tygodni).

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

W badaniu GS-US-174-0115 u 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 ( $\geq 2$  x górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] stosowano przez 72 tygodnie tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg (n=52) lub placebo (n=54). Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni tenofowirem dizoproksylem, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (>6 miesięcy przed skringiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydami, niezawierające tenofowiru dizoproksylu (>16 tygodni przed skringiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. U 74% (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowir aktywność AlAT była znormalizowana w 72. tygodniu w porównaniu z 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylem była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n=20) i pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n=2), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n=6). U 95% pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskano miano DNA HBV <400 kopii/ml w 72. tygodniu. U 31 z 32 pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej stosowano lamiwudynę. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml aktywność AlAT w surowicy >1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. U 75% (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl aktywność AlAT w 72. tygodniu była prawidłowa w porównaniu z 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Dane początkowe		Tydzień 72.		Tydzień 192.	
	Tenofowir dizoproksyl- tenofowir dizoproksyl	PLB- tenofowir dizoproksyl	Tenofowir dizoproksyl- tenofowir dizoproksyl	PLB- tenofowir dizoproksyl	Tenofowir dizoproksyl- tenofowir dizoproksyl	PLB- tenofowir dizoproksyl
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	-0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o $\geq 6\%$ <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o $\geq 6\%$ <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

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

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w 72. tygodniu  
nd. = nie dotyczy

Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku dołączania wyników badań tenofowiru dizoproksylu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z HIV i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (patrz stosowanie u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tenofowiru dizoproksyl jest rozpuszczalnym w wodzie prolekiem w postaci estru, szybko przekształcanym w warunkach *in vivo* do tenofowiru i aldehydu mrówkowego.

Tenofowir ulega przemianie wewnątrzkomórkowej do monofosforanu tenofowiru i do składnika czynnego – difosforanu tenofowiru.

### Wchłanianie

Podany doustnie pacjentom z zakażeniem HIV tenofowir dizoproksyl zostaje szybko wchłonięty i przekształcony 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 wynoszących odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwuje się w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z posiłkiem. Biodostępność tenofowiru z tenofowiru dizoproksylu po podaniu doustnym pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie doustne tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększyło biodostępność, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i  $C_{max}$  o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów po posiłku pierwszej dawki tenofowiru dizoproksylu, mediana  $C_{max}$  w surowicy wynosiła od 213 do 375 ng/ml. Jednak podawanie tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem nie wpływało znacząco 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, osiągając najwyższe stężenia w nerce, wątrobie i treści jelitowej (badania niekliniczne). W warunkach *in vitro* stopień wiązania 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 *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów układu CYP450. Ponadto w warunkach *in vitro* tenofowir w stężeniach znacznie większych (około 300 razy) niż stężenia obserwowane w warunkach *in vivo* nie hamował metabolizmu leków z udziałem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 uczestniczących w metabolizmie leków (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 lub CYP1A1/2). Tenofowir dizoproksyl w stężeniu 100 µmol/l nie wpływał na żaden z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie zaobserwowano małe (6%), lecz statystycznie znaczące zmniejszenie metabolizmu substratu CYP1A1/2. Na podstawie tych danych nie wydaje się prawdopodobne wystąpienie znaczących klinicznie interakcji między tenofowirem dizoproksylem i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez izoenzymy układu CYP450.

### Wydalenie

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki zarówno w procesie przesączania, jak i przez system aktywnego transportu kanalikowego. Po podaniu dożylnym około 70-80% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu. 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, że czynne wydalenie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Końcowy okres półtrwania tenofowiru po podaniu doustnym wynosi około 12 do 18 godzin.

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

#### Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru były niezależne od dawki tenofowiru dizoproksylu w granicach od 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 (powyżej 65 lat).

#### Płeć

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

#### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano szczególnych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

#### Dzieci i młodzież

##### *HIV-1*

Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich (w wieku od 12 do <18 lat) pacjentów z zakażeniem HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg. Średnie ( $\pm$  SD) wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  wynoszą odpowiednio  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  i  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Ekspozycja na tenofowir u nastoletnich pacjentów otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg tenofowiru dizoproksylu była podobna do ekspozycji 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 bez zakażenia HIV, bez zakażenia HBV, ale z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi na podstawie początkowej wartości 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, średnia ekspozycja na tenofowir (%CV) zwiększyła się z 2185 ng·h/ml (12%) u osób z CrCl >80 ml/min do 3064 ng·h/ml (30%), 6009 ng·h/ml (42%) i 15 985 ng·h/ml (45%) u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, że podawanie leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw między dawkami, spowoduje u nich większe stężenia maksymalne w osoczu i mniejsze wartości  $C_{\min}$  niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych obserwacji są nieznane.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) (CrCl <10 ml/min) wymagających hemodializy, stężenia tenofowiru pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastały w ciągu 48 godzin, osiągając średnią wartość  $C_{\max}$  1032 ng/ml oraz średnią

wartość  $AUC_{0-48h}$  wynoszącą 42 857 ng·h/ml.

U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min lub pacjentów z ESRD wymagających dializy zaleca się zmianę przerw między 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 u 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 bez zakażenia HIV, bez zakażenia HBV, ale 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 zmieniła się zasadniczo, co wskazuje, że nie jest u nich konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 ng/ml (34,8%) i 2 050 ng·h/ml (50,8%) w porównaniu z 289 ng/ml (46,0%) i 2310 ng·h/ml (43,5%) u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a także z 305 ng/ml (24,8%) i 2740 ng·h/ml (44,0%) u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W nieproliferujących ludzkich jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC) okres półtrwania tenofowiru difosforanu 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 badań toksyczności po podaniu wielokrotnym na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych, mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne działanie na kości rozpoznano jako osteomalację (małpy) i zmniejszoną gęstość mineralną kości, BMD (szczury i psy). Toksyczne działanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało przy ekspozycji co najmniej 5-krotnie większej od ekspozycji u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów. Toksyczne działanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których ekspozycja była bardzo duża po podaniu podskórnym (przekraczając co najmniej 40-krotnie ekspozycję u pacjentów). Wyniki uzyskane u szczurów i małp wskazywały, że istnieje związane z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie, z możliwością wtórnego zmniejszenia 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 i słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy (ang. unscheduled DNA synthesis, UDS) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczura. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały wpływu na kojarzenie zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodów. Jednak tenofowir dizoproksyl stosowany w dawkach toksycznych dla matki zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej.



Substancja czynna tenofowir dizoproksyl i jej główne produkty przemiany pozostają trwale w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)  
Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krospowidon (typ B)  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka*

Opadry white 15B580017:  
Hypromeloza 3 mPa·s  
Hypromeloza 6 mPa·s  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata  
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni

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

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blister jednodawkowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku  
Wielkość opakowań: 30x1, 60x1 i 90x1 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE zawierająca środek pochłaniający wilgoć i zwitek sztucznego jedwabiu z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 30, 60 (2x30) i 90 (3x30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 23686

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2017 r.

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

25.09.2019 r.