

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir Synoptis, 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci tenofowiru dizoproksylu fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 208,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Niebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem "CL 77" na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenie HIV-1

Tenofovir Synoptis w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1.

U osób dorosłych korzystne działanie tenofowiru dizoproksylu w zakażeniu HIV-1 wykazano w jednym badaniu z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, z wysokim mianem wirusa (>100 000 kopii/ml) oraz w badaniach, w których tenofowir dizoproksylu dodawano do ustalonego schematu terapii podstawowej (zazwyczaj 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).

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

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Tenofovir Synoptis 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

Tenofovir Synoptis jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych z:

- wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1).

- potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Tenofovir Synoptis 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 i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV i (lub) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

HIV-1 i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Dorośli oraz młodzież w wieku od 12 do <18 i o masie ciała ≥ 35 kg

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

Dostępne są alternatywne postaci do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych i dzieci, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna.

Decyzję o leczeniu dzieci należy podejmować po starannym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta i z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci, w tym wartości informacji histologicznych z początku leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z długotrwałej supresji wirusa w przypadku kontynuowania leczenia w stosunku do ryzyka przedłużonego leczenia, w tym pojawienia się wirusa zapalenia wątroby typu B opornego na leczenie i niepewności związanych z długotrwałym wpływem toksycznym na kości i nerki (patrz punkt 4.4).

Aktywność AlAT w surowicy powinna być trwale zwiększona przez co najmniej 6 miesięcy przed leczeniem dzieci z wyrównaną czynnością wątroby w związku z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, i przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg.

Czas trwania leczenia u dorosłych i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem 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 leczenie należy stosować przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (ujemne wyniki oznaczeń HBeAg i miana DNA HBV z obecnością przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy) lub do serokonwersji HBs lub w przypadku utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy stosować przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej, (tj. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem regularnej kontroli aktywności AlAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego. 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.

Nie zaleca się przerywania leczenia u pacjentów dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

W leczeniu zakażeń HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 2 do <12 lat stosowany jest tenofowir w zmniejszonych dawkach. Ponieważ Tenofovir Synoptis jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych o mocy 245 mg, produkt ten nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku od 2 do <12 lat. Należy sprawdzić dostępność innych odpowiednich produktów leczniczych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tenofowiru dizoproksylu u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych.

Pominięta dawka

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Tenofovir jest wydalany przez nerki i dlatego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wzrasta ekspozycja na działanie tenofowiru.

Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenofowiru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, tenofowir dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Należy sprawdzić dostępność innych postaci i mocy tenofowiru dizoproksylu w celu zapewnienia zmniejszonej dawki dobowej tenofowiru dizoproksylu dorosłym pacjentom z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min, w tym pacjentom poddawany hemodializie.

Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min)

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

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

Jeśli nie jest dostępne alternatywne leczenie można podawać tabletki powlekane 245 mg, zachowując dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami. Podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu co 48 godzin jest zalecane w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych wirusem HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w końcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy. Nie zostało

to jednak potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy bardzo dokładnie 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

Nie jest możliwy odpowiedni dobór dawek ze względu na brak tabletek o innej mocy. Dlatego nie jest zalecane stosowanie produktu w tej grupie pacjentów. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami:

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*.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Sposób podawania

Tabletki Tenofovir Synoptis należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Dostępne są inne postaci farmaceutyczne tenofowiru dizoproksylu dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych. Jednak w wyjątkowych okolicznościach tabletkę produktu Tenofovir Synoptis można rozkruszyć i zawiesić w co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem dizoproksylu należy każdemu pacjentowi zakażonemu HBV zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz poniżej *Jednoczesne zakażenie HIV-1 i wirusem zapalenia 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 rezydualnego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Tenofovir Synoptis nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowir dizoproksylu lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Tenofovir Synoptis nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

Wpływ na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

Jeżeli u któregośkolwiek dorosłego pacjenta otrzymującego tenofowir dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylu. Przerwanie leczenia tenofowirem 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 równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (np. aminoglikozydy, amfoterycyna B,

foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień monitorować czynność nerek.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, mogące objawiać się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz mogące niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalików bliższych nerki, wywołanymi przez dizoproksyl tenofowir (patrz punkt 4.8).

Dizoproksyl tenofowir może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density). U pacjentów zakażonych HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowir dizoproksylu ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco wyższe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań należy rozważyć alternatywne schematy leczenia.

Jeżeli podejrzewa się lub stwierdzi występowanie zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

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

Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wpływ na kości

Tenofowir dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowirem dizoproksylu zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niejasny (patrz punkt 5.1).

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

Choroba wątroby

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

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

Zaostrzenie zapalenia wątroby

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

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

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami prowadzące do zgonu, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

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

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C
Wykazano, że równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem/sofosbuwirem lub sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowir dizoproksylu i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i

tenofowiru dizoproksylu podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir jednocześnie z tenofowirem dizoproksylu i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylu.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego 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. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu.

Osoby w podeszłym wieku

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

Produkt Tenofovir Synoptis zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Tenofovir Synoptis zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produktu Tenofovir Synoptis nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowir dizoprosyłu lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Tenofovir Synoptis nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

Dydanozyna

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoprosyłu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

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

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

Ze względu na to, iż takrolimus może wpływać na czynność nerek, zalecane jest bardzo dokładne monitorowanie podczas jego równoczesnego podawania z tenofowiru dizoprosylem.

Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między tenofowirem dizoprosyłu a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”).

Tabela 1: Interakcje między tenofowirem dizoprosyłu a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowirem dizoprosyłu
--	--	---

(dawka w mg)		
LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru, rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru, rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4). Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.

Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Podczas jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru, sofosbuwiru i atazanawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem, sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Należy zachować ostrożność stosując leki w takim skojarzeniu i bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4), jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunawir:	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 z ledipaswirem, sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Należy zachować ostrożność stosując leki w takim skojarzeniu i bardzo dokładnie

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4), jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²:</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir:</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru i atazanawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem, welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości</p>

(200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Należy zachować ostrożność stosując leki w takim skojarzeniu i bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4), jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru i darunawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem, welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Należy zachować ostrożność stosując leki w takiej kombinacji i ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4), jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.</p>

<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 200 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru i lopinawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem, welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Należy zachować ostrożność stosując leki w takim skojarzeniu i bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4.), jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + raltegrawir (400 mg 2 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Można spodziewać się, że jednoczesne podawanie sofosbuwiru, welpataswiru i efawirenz może zmniejszać stężenie welpataswiru w osoczu.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania sofosbuwiru, welpataswiru i efawirenz.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d., 100 mg 1 x d. + 100 mg 1 x d.)³ + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nd.</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina:</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki.</p>

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	
--	--	--

¹: Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem, sofosbuwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

²: Główny metabolit sofosbuwiru w krwioobiegu.

³: Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem HCV.

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że tenofowir dizoproksyl wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży jeśli to konieczne.

W piśmiennictwie wykazano, że ekspozycja na tenofowiru dizoproksyl w trzecim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko przeniesienia HBV z matki na dziecko, jeśli tenofowiru dizoproksyl jest podawany matkom jako uzupełnienie immunoglobuliny przeciwko HBV i szczepionki przeciwko HBV podawanych noworodkom.

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych łącznie 327 kobiet w ciąży z przewlekłym zakażeniem HBV otrzymywała tenofowiru dizoproksyl (245 mg) raz na dobę od 28.-32. tygodnia ciąży do upływu 1-2 miesięcy po porodzie; kobiety i ich dzieci były objęte obserwacją przez okres do 12 miesięcy po porodzie. Analiza zebranych danych nie wykazała żadnego sygnału bezpieczeństwa.

Karmienie piersią

Zasadniczo, w przypadku zastosowania u noworodka odpowiedniego postępowania zapobiegającego zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B podczas porodu, matka z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może karmić piersią swoje dziecko.

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a narażenie dziecka poprzez mleko matki uznaje się za znikome. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące tenofowir dizoproksylu mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę zasadą jest zalecenie, aby matki zakażone HIV nie karmiły piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci powinni zostać poinformowani, że w trakcie leczenia tenofowirem dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B: U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Tenofovir Synoptis zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B: Można spodziewać się, że u około jednej czwartej pacjentów w następstwie leczenia tenofowirem dizoproksylu wystąpią działania niepożądane, w większości łagodne.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym tenofowiru dizoproksylu były nudności (5,4%).

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Badania kliniczne u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B: Ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 641 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, poddawanych przez 48 tygodni leczeniu z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu na dobę (n = 426) lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodni były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m² (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, szybkość rocznego pogorszenia się czynności nerek po rozpoczęciu badania, zgłoszona u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu wynosiła -1,41

ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m² na rok (według wzoru MDRD).

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

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

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

Pacjenci z wysokimi wartościami początkowymi CPT byli bardziej narażeni 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, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 opornych na lamiwudynę pacjentów otrzymywało leczenie tenofowirem dizoproksylu (n = 141) lub emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (n = 139) przez 240 tygodni.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 2: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z tenofowirem dizoproksylem oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Tenofowir dizoproksylu
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo często:	hipofosfatemia ¹
Niezbyt często:	hipokaliemia ¹
Rzadko:	kwasicą mleczanową
<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 tkanek podskórnych:</i>	
Bardzo często:	wysypka
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Niezbyt często:	rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) ^{1,2} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego)
Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ² , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	astenia
Często:	zmęczenie

¹ To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z tenofowirem dizoproksyłu.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Zaburzenia czynności nerek

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

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania tenofowiru dizoproksyłu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompenowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia tenofowiru dizoproksylem, w tym zgon.

HIV-1

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Martwica kości

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia

W badaniach z udziałem pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami obserwowane podczas leczenia zwiększenie aktywności ALAT > 10-krotne w stosunku do górnej granicy normy i > 2-krotne w stosunku do wartości początkowej wystąpiło u 2,6% pacjentów leczonych tenofowirum dizoproksylem. Mediana czasu do początku zwiększania aktywności ALAT podczas leczenia wynosiła 8 tygodni; zwiększenie to ustępowało wraz z kontynuacją leczenia i w większości przypadków było związane ze zmniejszeniem miana wirusa $\geq 2 \log_{10}$ kopii/ml, poprzedzającym zwiększenie aktywności ALAT lub następującym równocześnie z nim. Podczas leczenia zalecane jest okresowe monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

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

Dzieci i młodzież

HIV-1

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

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U zakażonej HIV-1 młodzieży wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały tenofowirum dizoproksylu, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo. U zakażonych HIV-1 dzieci wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które zmieniły lek na tenofowirum dizoproksylu, 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 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na tenofowirum dizoproksylu (mediana okresu narażenia na tenofowirum dizoproksylu wynosiła 331 tygodni) przerwało udział z powodu działań niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalka bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowirum dizoproksylem. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m². Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania tenofowirum dizoproksylu.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Ocena działań niepożądanych jest oparta na jednym randomizowanym badaniu (badanie GS-US-174-0115) z udziałem 106 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do < 18 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksyłu w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie i randomizowanym badaniu (badanie GS-US-174-0144) z udziałem 89 pacjentów (w wieku od 2 do < 12 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem (n = 60) lub placebo (n = 29) przez 48 tygodni.. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksyłu były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych tenofowiru dizoproksyłu u dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i 5.1).

U zakażonej HBV dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat obserwowano zmniejszenia BMD. Wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały tenofowir dizoproksyłu, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ tenofowir dizoproksyłu może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Tenofovir Synoptis (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie tenofowiru dizoproksyłu 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

Tenofowir można usunąć za pomocą hemodializy; mediana klirensu hemodializacyjnego tenofowiru wynosi 134 ml/min. Nie wiadomo, czy tenofowir może zostać usunięty z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

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

Dane dotyczące HIV

Działanie przeciwwirusowe przeciw HIV w warunkach in vitro

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

Oporność: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania) wyselekcjonowano szczepy HIV-1 o zmniejszonej 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 z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg tenofowir dizoproksylu na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki wskazują, że pacjenci, u których wirus HIV wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali zmniejszoną odpowiedź na terapię tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W 24. tygodniu średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej \log_{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 tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg, obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu (DAVG24) ($+13 \text{ komórek/mm}^3$ dla 245 mg tenofowiru dizoproksylu w porównaniu do -11 komórek/mm^3 dla placebo, wartość $p = 0,0008$). Odpowiedź przeciwwirusowa na tenofowir dizoproksylu utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG48 wynosiła $-0,57 \log_{10}$ kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

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

Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (brakujące dane i zmianę terapii przeciwwirusowej (ART, ang. *antiretroviral therapy*) traktowano 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 (w postaci fumaranu) w porównaniu do 84% i 80% w grupie leczonej stawudyną. W 144. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml oraz 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 71% i 68% w grupie otrzymującej 245 mg tenofowiru dizoproksylu w porównaniu do 64% i 63% w grupie leczonej stawudyną.

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

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

Dane dotyczące HBV

Działanie przeciwwirusowe przeciw HBV w warunkach in vitro: Działanie przeciwwirusowe tenofowiru przeciw HBV w warunkach *in vitro* było oceniane w linii komórek HepG2 2.2.15. Wartości EC_{50} dla tenofowiru były w zakresie 0,14 do 1,5 $\mu\text{mol/l}$ przy wartościach CC_{50} (stężenia cytotoksyczności 50%) $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Oporność: Nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na tenofowir dizoproksylu (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). W badaniach komórkowych szczepy HBV z ekspresją mutacji rtV173L, rtL180M oraz rtM204I/V związanych z opornością na lamiwudynę i 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 EC₅₀ 1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 250	Adefowiru dipiwoksyl 10 mg n = 125	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
Odpowiedź całkowita (%)^a	71*	49	67*	12

Histologia	72	69	74	68
Odpowiedź histologiczna (%) ^b				
Mediana obniżenia miana DNA HBV w stosunku do wartości początkowej^c (log ₁₀ kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
DNA HBV (%) < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
AIAT (%) Znormalizowana AIAT ^d	76	77	68*	54
Serologia (%)				
HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

* wartość p *versus* adefowir dipiwoksylu < 0,05.

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

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

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

^d Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT ponad górną granicę normy.

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

^a Na podstawie algorytmu oceny długoterminowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przerwali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

^b 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^d Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

^e 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^f 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^g 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^h 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁱ 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^j 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^k 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.

^l 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^m 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁿ Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM- tenofowir dizoproksylu).

^o 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^p 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu 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 ^a	Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176						Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 90					
Tydzień	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA HBV (%) <400 kopii/ml (<69 j.m./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
AIAT (%) Znormalizowana AIAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%)												
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 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

^a Na podstawie algorytmu oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przerwali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

^b 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^d Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

^e 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^f 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^g Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

^h 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁱ 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^j 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^k 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^l Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM- tenofowir dizoproksylu).

^m 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁿ 48 tygodni leczenia adefowiru dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

^o 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoprosyly z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^p 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyly z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoprosyly z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

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

^a 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).

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

^c 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoprosyly z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^d 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyly z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia tenofowirem dizoprosyly z zastosowaniem metody otwartej próby.

Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną
W randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 245 mg tenofowiru dizoprosyly z udziałem dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miano DNA HBV w surowicy u pacjentów przydzielonych losowo do grupy tenofowiru wynosiły początkowo 9,45 log₁₀ kopii/ml (n = 27). Leczenie 245 mg tenofowiru dizoprosyly było związane u pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z 48 tygodni, ze średnią zmianą w mianie DNA HBV w surowicy wynoszącą -5,74 log₁₀ kopii/ml (n = 18) od wartości początkowej. Poza tym, 61% pacjentów miało prawidłową aktywność AlAT w 48. tygodniu.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoprosyly lub 245 mg tenofowiru dizoprosyly 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 wirusową (miano DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksyly przez ponad 24

tygodnie. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylu i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV (< 169 kopii/ml [< 29 j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabiną i tenofowir dizoproksylu metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

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

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tenofowiru dizoproksylu (n = 45), emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej tenofowiru dizoproksylem, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log₁₀ kopii/ml, a średnia aktywność ALAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksyli, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyli. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do ≥ 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 dizoproksylu i 94% (33/35) z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu osiągnęło DNA HBV < 400 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia.

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

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (n = 45)	Emtrycytabina 200 mg + tenofowir dizoproksylu 245 mg (n=45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do ≥ 0,5 mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA HBV n (%) < 400 kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)

AIAT n (%) Prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej	-0,8	-0,9	-1,3
Średnia zmiana w skali MELD (Model for End-Stage Liver Disease) w porównaniu do wartości początkowej	-1,8	-2,3	-2,6

^a wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofovir versus grupa leczona entekawirem = 0,622,

^b wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofovir versus grupa leczona entekawirem = 1000.

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV ≥ 1 000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylu i do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log₁₀ 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 dizoproksylu 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 dizoproksylu, 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 dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylu wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

Oporność kliniczna

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV

w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących tenofowir dizoproksylu w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowir dizoproksylu.

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

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

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało tenofowir dizoproksylu 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 dizoproksylu. Wśród nich dane sekwencyjne z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 2 z 4. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksylu.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115) 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało tenofowir dizoproksylu z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia tenofowiru dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. Tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało placebo z zastosowaniem metody ślepej próby przez 72 tygodnie, i 52/54 pacjentów otrzymało później tenofowiru dizoproksyl (grupa PLB-dizoproksyl tenofowiru). 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 dizoproksylu.

W badaniu dzieci (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów z DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu. W tych wyizolowanych szczepach nie stwierdzono do 48. tygodnia substytucji aminokwasów związanej z opornością na tenofowiru dizoproksylu.

Dzieci i młodzież

HIV-1: W badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało tenofowir dizoproksyl (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (OBR, ang. optimised background regimen) przez 48 tygodni.

Z powodu ograniczeń badania nie wykazano korzyści ze stosowania tenofowiru dizoproksylu w stosunku do placebo na podstawie poziomów RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Jednak oczekiwana jest korzyść dla młodzieży w oparciu o ekstrapolację danych uzyskanych u dorosłych i porównawcze dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoproksylu lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepą próbą) w grupach otrzymujących tenofowir dizoproksylu i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie >4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylu przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 8 z 89 dzieci (9,0%) otrzymujących tenofowir dizoproksylu przerwało leczenie badaniem lekiem z powodu działań niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadające zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki, 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowir dizoproksylem (mediana okresu narażenia na tenofowir dizoproksylu 331 tygodni).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: w badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do < 18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV $\geq 10^5$ kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ($\geq 2 \times$ górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych tenofowirem dizoproksylu

w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni tenofowiru dizoproksylem, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydam, niezawierające tenofowiru dizoproksylu (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylu i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam, 84% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydzieści jeden z 32 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV $\geq 10^5$ kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylu i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

Po 72 tygodniach randomizowanego badania ze ślepa próbą, każdy pacjent mógł zmienić leczenie na metodę otwartej próby z zastosowaniem tenofowir dizoproksylu u w badaniu trwającym do tygodnia 192. Po 72 tygodniach utrzymano zmniejszenie wirerii u pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu w badaniu zaślepionym i w kontynuowanym badaniu z otwartą próbą (grupa tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl): 86,5 % (45/52) pacjentów z grupy tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl w 192 tygodniu miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Pośród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie badania z podwójnie ślepa próbą odsetek pacjentów którzy mieli miano DNA HBV < 400 kopii/ml wzrósł gwałtownie po włączeniu ich do leczenia tenofowirem w badaniu metodą otwartej próby (grupa PLB- tenofowiru dizoproksyl): 74,1% (40/54) pacjentów z grupy PLB-tenofowiru dizoproksyl w 192 tygodniu miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Odsetek pacjentów z prawidłową aktywnością AlAT w tygodniu 192 w grupie tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl wynosił 75,8% (25/33) pośród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg na początku badania oraz 100% (2/2) pośród pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg na początku badania. U podobnego odsetka pacjentów z obu grup tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl oraz PBL-tenofowiru dizoproksyl (odpowiednio 37,5% i 41,7%) wystąpiła serokonwersja do anty-HBe w tygodniu 192.

Dane dotyczące gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density – BMD) z badania GS-US-174-0115 podsumowane są w tabeli 8.

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

	Początek badania		Tydzień 72		Tydzień 192	
	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru dizoproksyl	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru dizoproksyl	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru dizoproksyl
Średni wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnie zmiany wartości	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania ^a						
Średni wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnie zmiany wartości wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)
Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. – nie dotyczy

^a Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w tygodniu 72

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni tenofowiru dizoproksylem, musieli mieć miano DNA HBV > 105 kopii/ml (~ 4,2 log₁₀ j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skriningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu.

Odpowiedź na leczenie tenofowiru dizoproksylem była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej tenofowiru dizoproksyl osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie tenofowiru dizoproksylem była również podobna u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg na początku badania, 77% (43/56) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 75,0% (3/4) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Dystrybucja genotypów HBV na początku badania była podobna dla grupy TDF i grupy placebo. Większość pacjentów była zarażona genotypami C (43,8%) albo D (41,6%), natomiast genotypy A i B występowały rzadziej z podobną częstością (po 6,7% każdy). Tylko u 1 pacjenta zrandomizowanego do grupy TDF występował genotyp E na początku badania. Ogólnie odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylem była podobna dla zakażeń genotypami A, B, C i E wirusa [75-100% pacjentów osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu]. Odpowiedź wśród pacjentów zarażonych genotypem D była mniejsza (55%).

Dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) z badania GS-US-174-0144 podsumowano w tabeli 9:

Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania i w 48. tygodniu

	Początek badania		Tydzień 48	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Średnie (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	18,3% (11 osób)	6,9% (2 osoby)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	6,7% (4 osoby)	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^b	nd.	nd.	3,8%	7,6%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,5%	8,9%

nd. – nie dotyczy

^a Wskaźnik Z-score BMD był dostępny tylko dla ograniczonej grupy pacjentów, dla których dostępne były odpowiednie dane porównawcze.

^b Drugorzędowy punkt końcowy w 48. tygodniu

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań tenofowiru dizoproksylem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z HIV i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV, tenofowir dizoproksylu zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianie 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, 3 324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z pożywieniem. Biodostępność tenofowiru z tenofowiru dizoproksylu po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów zwiększało biodostępność po podaniu doustnym, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i wartości C_{max} o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów będących po posiłku pierwszej dawki tenofowiru dizoproksylu, mediana C_{max} w surowicy mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru w stanie stacjonarnym oszacowano na około 800 ml/kg mc. Po doustnym podaniu tenofowiru dizoproksylu, tenofowir przenika do większości tkanek, przy czym największe stężenia występują w nerkach, wątrobie i treści jelitowej (badania przedkliniczne). W warunkach *in vitro* stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosił mniej niż 0,7 i 7,2%, zakresie stężeń tenofowiru odpowiednio od 0,01 do 25 µg/ml.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nielineowość

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

Wiek

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

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

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Narażenie na działanie tenofowiru w stanie stacjonarnym u nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do <18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustną dawkę dobową wynoszącą 245 mg tenofowiru dizoproksylu, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę taką samą dawkę.

Narażenie na tenofowir u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HBV, otrzymujących doustnie dawkę dobową 6,5 mg/kg masy ciała (tabletki lub granulat) do maksymalnej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu, było podobne do narażenia występującego u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 otrzymujących raz na dobę dawki 6,5 mg/kg masy ciała do maksymalnej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

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

Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV ani HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa - $\text{CrCl} > 80$ ml/min; łagodne zaburzenia - $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; umiarkowane zaburzenia - $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min oraz ciężkie zaburzenia - $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u osób z $\text{CrCl} > 80$ ml/min do 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u osób z odpowiednio: łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, iż podczas stosowania leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy C_{\min} niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznane.

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

U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min lub u pacjentów już mających ESRD

i wymagających dializy, zaleca się zmianę przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami 245 mg tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.2).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Doroślým pacjentom niezakażonym HIV and HBV, z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (% CV) C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Ocena ryzyka dla środowiska

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygotyna, lak (E 132)

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zawierająca środek pochłaniający wilgoć, zwitek sztucznego jedwabiu, zamknięta zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Dostępne są wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanyymi, tekturowe pudełka zawierające 60 tabletek powlekanych (2 butelki po 30 tabletek) i tekturowe pudełka zawierające 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Tenofowir Synoptis jest również dostępny w blisterach z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium. Blistry zawierające 30, 60 i 90 tabletek powlekanych. Blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24757

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/05/2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20/03/2021