

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 123 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 123 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 78 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели филмирани таблетки с триъгълна форма, с диаметър 8,5 mm, с вдлъбнати релефни означения „GSI“ от едната страна, а на другата - „150“.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Инфекция с HIV-1*

Филмираните таблетки Viread 123 mg, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 17 kg до под 22 kg, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност.

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

#### *Инфекция с хепатит В*

Филмираните таблетки Viread 123 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 17 kg до под 22 kg, с:

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

## Дозировка

### *HIV-1 и хроничен хепатит В*

Препоръчителната доза за лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 17 kg до < 22 kg и които са в състояние да гълтат филмирани таблетки, е една таблетка от 123 mg, приета веднъж дневно перорално с храна.

Моля направете справка с кратките характеристики на продукта на филмираните таблетки Viread 163 mg и 204 mg за лечението на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е съответно от 22 kg до < 28 kg и от 28 kg до < 35 kg.

Viread се предлага и като гранули от 33 mg/g за лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, чието тегло е < 17 kg или които не са в състояние да гълтат филмирани таблетки. Моля направете справка с кратката характеристика на продукта Viread 33 mg/g гранули.

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

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

### Продължителност на терапията при педиатрични пациенти с хроничен хепатит В

Оптималната продължителност на лечение не е известна. Може да се обмисли прекратяване на лечението, както следва:

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

### *Пропусната доза*

Ако пациент пропусне една доза Viread в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Viread с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Viread с повече от 12 часа и вече

почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

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

##### *Чернодробно увреждане*

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

Ако лечението с филмираните таблетки Viread 123 mg бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и с вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за доказателства за екзацербация на хепатита (вж. точка 4.4).

##### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки Viread 123 mg трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общо

Изследване за HIV антитела трябва да се предлага на всички инфектирани с HBV пациенти преди започване на терапия с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

#### *Хепатит В*

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

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

#### Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на тенофовир по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

#### *Ефекти върху костите*

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

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти (вж. точка 4.8 и 5.1). Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

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

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

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

### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение по отношение на бъбречната функция*

Ако е потвърдено, че серумните фосфати са  $< 3,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,96 \text{ mmol/l}$ ) при педиатрични пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Ефекти върху костите*

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

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

### Чернодробно заболяване

Тенофовир и тенофовир дизопроксил не се метаболизират от чернодробните ензими. Проведено е едно фармакокинетично проучване при неинфектирани с HIV възрастни пациенти с различни степени на чернодробно увреждане. При тези пациенти не са наблюдавани значими фармакокинетични промени (вж. точка 5.2).

#### *Екзацербации на хепатита*

*Обостряния по време на лечение:* Спонтанните екзацербации на хроничен хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусна терапия серумните нива на ALT може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на ALT обикновено не се придружават от повишаване на серумните концентрации на билирубин или чернодробна декомпенсация. При пациентите с цироза може да имат по-голям риск от чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и поради това трябва да се наблюдават отблизо по време на терапията.

*Обостряния след прекратяване на лечението:* Остра екзацербация на хепатита се съобщава и при пациенти, които са прекратили терапията за хепатит В. Екзацербациите след лечение обикновено се свързват с повишена HBV ДНК и изглежда повечето от тях се самоограничават. Въпреки това се съобщава за тежки екзацербации, включително с летален изход. Чернодробната функция трябва да се проследява през повтарящи се периоди, както клинично, така и лабораторно, в продължение на поне 6 месеца след прекратяване на терапията за хепатит В. Ако е оправдано, лечението на хепатит В може да се възобнови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като екзацербацията на хепатита след прекратяването на лечение може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните обостряния са особено сериозни и понякога с летален изход при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

*Коинфекция с хепатит С или D:* Липсват данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

### Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Установено е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир увеличава плазмените концентрации на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир) трябва да се преценят, особено при пациенти с повишен риск от

бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир заедно с тенофовир дизопроксил и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

#### Тегло и метаболитни параметри

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

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

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

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

#### Остеонекроза

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

#### Помощни вещества

Филмираните таблетки Viread 123 mg съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

##### Не се препоръчва едновременно приложение

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

Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

##### *Диданозин*

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

##### *Лекарствени продукти с бъбречна елиминация*

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

##### Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

**Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>НИОТ</b>		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)</b>		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир със схеми на лечение, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопростил
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дозопростил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопростил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопростил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопростил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

<sup>2</sup> Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

<sup>3</sup> Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

#### Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

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

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

## Кърмене

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

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

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва майки, инфектирани с HIV, да не кърмят.

## Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Съобщава се за остра екзацербация на хепатит при пациенти по време на лечението, както и след прекратяване на терапията за хепатит В (вж. точка 4.4).

### Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

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

(n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV се основава главно на опита от две двойнослепи, контролирани сравнителни проучвания, в които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n = 426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n = 215) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при продължаване на лечението до 384 седмици са в съответствие с профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително 4,9 ml/min (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) или 3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (с използване на уравнението за модификация на диетата при бъбречно заболяване [modification of diet in renal disease, MDRD]) след първите 4 седмици на лечение, скоростта на годишното намаляване на бъбречната функция след изходно ниво, съобщена при лекувани с тенофовир дизопроксил пациенти, е 1,41 ml/min на година (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) и 0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на година (с използване на уравнението за MDRD).

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

В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил 7% от пациентите прекратяват лечението поради нежелано събитие; при 9% от пациентите се наблюдава потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl до седмица 48; няма статистически значими разлики между рамената с комбиниран тенофовир и рамото на ентекавир. След 168 седмици 16% (7/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 4% (2/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) от групата на ентекавир изпитват непоносимост. Тринадесет процента (6/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 13% (6/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) от групата на ентекавир имат потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl.

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

Участниците с висок СРТ скор на изходно ниво са с по-висок риск от развитие на сериозни нежелани събития (вж. точка 4.4).

*Пациенти с резистентен на ламивудин хроничен хепатит В:* Не са идентифицирани нови нежелани реакции на тенофовир дизопроксил от едно рандомизирано, двойносляпо проучване (GS-US-174-0121), в което 280 пациенти с резистентност към ламивудин получават лечение с тенофовир дизопроксил (n = 141) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 139) в продължение на 240 седмици.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) или редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).



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

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	намалена костната минерална плътност <sup>3</sup>
Нечести:	рабдомиолиза <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения

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

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

<sup>3</sup> Честотата на тази нежелана реакция е изчислена въз основа на данните за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или

при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

#### *HIV-1:*

##### *Метаболитни параметри*

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

##### *Синдром на имунна реактивация*

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

##### *Остеонекроза*

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

#### *Хепатит В:*

##### *Екзацербации на хепатит по време на лечението*

В проучвания при нелекувани с нуклеозиди пациенти по време на лечението се наблюдават повишения на нивата на ALT >10 пъти над ULN (горна граница на нормата) и >2 пъти над изходното ниво при 2,6% от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил. Повишенията на нивата на ALT са с медиана на времето до поява от 8 седмици, отшумяват при продължаване на лечението и, в повечето случаи, са свързани с намаляване на вирусния товар с  $\geq 2 \log_{10}$  копия/ml, което предшества или съпътства повишаването на нивата на ALT. Препоръчва се периодично проследяване на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Екзацербации на хепатит след прекратяване на лечението*

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

#### Педиатрична популация

##### *HIV-1*

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

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

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

участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните от рандомизирано проучване (проучване GS-US- 174-0115) при 106 юноши (на възраст от 12 до <18 години) с хроничен хепатит В, които получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици, и рандомизирано проучване (проучване GS-US- 174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до <12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, които получават лечение с тенофовир дизопроксил, са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Наблюдава се намаляване на КМП при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години. При участници, които получават тенофовир дизопроксил, наблюдаваните Z-скорове за КМП са по-ниски от наблюдаваните при участници, получаващи плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Други специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при деца с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението*

При инфектирани с HIV пациенти, които са коинфектирани с HBV, са се проявили клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

#### Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил фуларат представлява фуларатна сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В последствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$  тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

#### *Данни, отнасящи се до HIV*

*Антивирусна активност срещу HIV in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране ( $\text{EC}_{50}$ ) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1<sub>IIIB</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в линии на лимфоидни клетки и 1,1  $\mu\text{mol/l}$  срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, E, F, G и О и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с  $\text{EC}_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ $\text{mm}^3$ , средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4  $\log_{10}$  копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с

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

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК ( $\log_{10}$ ) спрямо изходно ниво (DAVG<sub>24</sub>), е била  $-0,03 \log_{10}$  копия/ml и  $-0,61 \log_{10}$  копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg ( $p < 0,0001$ ). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG<sub>24</sub>), (+13 клетки/mm<sup>3</sup> за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу  $-11$  клетки/mm<sup>3</sup> за плацебо,  $p = 0,0008$ ). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG<sub>48</sub> е бил  $-0,57 \log_{10}$  копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било  $4,91 \log_{10}$  копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване  $> 100\,000$  копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките  $< 200$  клетки/ml.

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

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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

*Данни, отнасящи се до HBV*

*Антивирусна активност срещу HBV in vitro:* Антивирусната активност *in vitro* на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчната линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в диапазона от 0,14 до 1,5 µmol/l, със стойности на CC<sub>50</sub> (50% цитотоксична концентрация) > 100 µmol/l.

*Резистентност:* Не са идентифицирани мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“). В клетъчно базирани тестове щамовете на HBV, експресиращи rtV173L, rtL180M и rtM204I/V мутации, свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,7 до 3,4 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V мутации, свързани с резистентност към ентекавир, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,6 до 6,9 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи свързани с резистентност към адефовир мутации rtA181V и rtN236T, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 2,9 до 10 пъти над тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи rtA181T мутацията, остават чувствителни към тенофовир със стойности на EC<sub>50</sub> 1,5 пъти над тези на дивия тип вирус.

#### Клинична ефикасност

Демонстрирането на ползата на тенофовир дизопроксил при компенсирано и декомпенсирано чернодробно заболяване се основава на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни с HBeAg-позитивен и HBeAg-негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват нелекувани преди това, лекувани с ламивудин, лекувани с адефовир дипивоксил и пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Ползата се установява и въз основа на хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

*Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48 седмици (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, фаза 3, двойнослепи проучвания, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил, при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg-позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са негативни за HBeAg и позитивни за HBeAb.

И в двете проучвания тенофовир дизопроксил показва значимо превъзходство спрямо адефовир дипивоксил за първичната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (определен като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва и със значимо по-голям дял пациенти с HBV ДНК < 400 копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечения постигат сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (определен като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell) в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

В проучването GS-US-174-0103 значимо по-голям дял пациенти в групата на тенофовир дизопроксил, отколкото в групата на адефовир дипивоксил, са имали нормализиране на нивата на ALT и постигат липса на HBsAg в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

**Таблица 3: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопротексил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопротексил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b> Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Медиана на намаляването на HBV ДНК от изходно ниво<sup>b</sup></b> (log <sub>10</sub> копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>c</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg /сероконверсия Липса на HBsAg /сероконверсия	n/a  0/0	n/a  0/0	22/21  3*/1	18/18  0/0

\* р стойност *прямо* адефовир дипивоксил <0,05.

<sup>a</sup> Пълен отговор, определен като нива на HBV ДНК <400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Медианата на промяна от изходно ниво на HBV ДНК едва отразява разликата между HBV ДНК на изходно ниво и границата на детекция (LOD) на теста.

<sup>c</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

n/a = неприложимо.

Тенофовир дизопротексил се свързва със значително по-голям дял пациенти с неоткриваеми нива на HBV ДНК (< 169 копия/ml [ $<29$  IU/ml]); границата за количествено определяне на Roche Cobas Taqman HBV теста) в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%), съответно.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопротексил е сравним при лекувани с нуклеозиди (n = 51) и нелекувани с нуклеозиди (n = 375) пациенти и при пациенти с нормални нива на ALT (n = 21) и отклонение в нивото на ALT (n = 405) на изходно ниво, при обединяване на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103. Четиридесет и девет от 51 лекувани с нуклеозиди пациенти са лекувани преди това с ламивудин. Седемдесет и три процента от лекуваните с нуклеозиди и 69% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат пълен отговор на лечението; 90% от лекуваните с нуклеозиди и 88% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. Всички пациенти с нормални нива на ALT на изходно ниво и 88% от пациентите с отклонение в нивото на ALT на изходно ниво постигат супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

*Опит по-дълъг от 48 седмици в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103*

В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, след получаване на двойнослепо лечение в продължение на 48 седмици (или тенофовир дизопротексил 245 mg, или адефовир дипивоксил 10 mg), пациентите преминават без прекъсване на лечението към открито приложение на тенофовир дизопротексил. В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77% и 61% от пациентите продължават участието си в проучването до 384 седмици. В седмици 96, 144, 192, 240, 288 и 384 вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор се поддържат при продължаващо лечение с тенофовир дизопротексил (вж. Таблици 4 и 5 по-долу).

**Таблица 4: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>ж</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>и</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>б</sup>	144 <sup>с</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>м</sup>	384 <sup>п</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>г</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg /сероконверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg /сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>ii</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>к</sup>	1/1 <sup>ii</sup>	1/1 <sup>ii</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>б</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>г</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>с</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>з</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>и</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>к</sup> Един пациент в тази група става HBsAg-негативен за пръв път при посещението в седмица 240 и продължава участието си в проучването към крайната дата за събиране на данни. Въпреки това липсата на HBsAg при участника е потвърдена по време на следващото посещение.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>м</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>п</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.



**Таблица 5: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-позитивни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174 0103 (HBeAg-позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>ii</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>ii</sup>	384 <sup>ii</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>r</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg /сероконверсия	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Липса на HBsAg /сероконверсия	5/4	8/6 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>л</sup>	12/8 <sup>л</sup>	15/12 <sup>л</sup>	6/5	8/7 <sup>ж</sup>	8/7 <sup>ж</sup>	10/10 <sup>л</sup>	11/10 <sup>л</sup>	13/11 <sup>л</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>в</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>r</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който включва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM ITT).

<sup>з</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>k</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>л</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>m</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>n</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

Сдвоени данни за чернодробна биопсия от изходно ниво и от седмица 240 са налични за 331/489 пациенти, които остават в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цирроза на изходно ниво и 99% (93/94) от пациентите с цирроза на изходно ниво или са нямали промяна, или са имали подобрене на фиброзата (скор за фиброза по Ishak). От 94 пациенти с цирроза на изходно ниво (скор за фиброза по Ishak: 5-6), 26% (24) нямат промяна на скор за фиброза по Ishak и 72% (68) имат регресия на циррозата към седмица 240 с намаляване на скор за фиброза по Ishak с поне 2 точки.

**Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 240 в сравнение с изходното ниво**

	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопротексил 245 mg n = 250 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопротексил 245 mg n = 125 <sup>c</sup>	Тенофовир дизопротексил 245 mg n = 176 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопротексил 245 mg n = 90 <sup>c</sup>
Хистологичен отговор <sup>a, 6</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Популацията, използвана за анализ на хистология, включва само пациенти с налични данни за чернодробна биопсия (липсващи = изключени) към седмица 240. Отговорът след добавяне на емтрицитабин се изключва (общо 17 участници в двете проучвания).

<sup>6</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на скората за фиброза по Knodell.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопротексил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопротексил.

#### *Опит при пациенти с коинфекция с HIV и предходно лечение с ламивудин*

В едно рандомизирано, 48-седмично, двойносляпо, контролирано проучване на тенофовир дизопротексил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, лекувани преди това с ламивудин (проучване АСТG 5127), средните серумни нива на HBV ДНК на изходно ниво при пациентите, рандомизирани в рамото на тенофовир, са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопротексил 245 mg се свързва със средна промяна на серумните нива на HBV ДНК от изходно ниво при пациентите, за които има 48-седмични данни, от 5,74 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 18). Освен това 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT в седмица 48.

#### *Опит при пациенти с персистираща вирусна репликация (проучване GS-US-174-0106)*

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопротексил 245 mg или тенофовир дизопротексил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са оценени в едно рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни възрастни пациенти, които са имали персистираща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато получават адефовир дипивоксил 10 mg в продължение на повече от 24 седмици. На изходно ниво 57% от пациентите, рандомизирани на тенофовир дизопротексил, *спрямо* 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил, са лекувани преди това с ламивудин. Като цяло в седмица 24 лечението с тенофовир дизопротексил постига резултати при 66% (35/53) от пациентите с HBV ДНК < 400 копия/ml (<69 IU/ml) *спрямо* 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил (p = 0,672). Освен това 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопротексил, са имали неоткриваеми нива на HBV ДНК (< 169 копия/ml [ $<29$  IU/ml]); границата на количествено определяне на Roche Cobas TaqMan HBV теста) *спрямо* 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил (p = 0,504). Сравненията между групите на лечение след седмица 24 са трудни за тълкуване, тъй като изследователите са имали опцията да усилят лечението до отворен прием на емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил. Дългосрочните проучвания за оценка на съотношението полза/риск на двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил при пациенти с моноинфекция с HBV все още са в ход.

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

Проучването GS-US-174-0108 е рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопротексил (n = 45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопротексил (n = 45) и ентекавир (n = 22), при пациенти с

декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден СРТ-скор 7,2, средни нива на HBV ДНК 5,8 log<sub>10</sub> копия/ml и средни серумни нива на ALT 61 U/l на изходно ниво. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са били лекувани поне 6 месеца преди това с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са били лекувани преди това с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил, на изходно ниво. Съвместните първични крайни точки на безопасност са прекратяване поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl.

При пациенти с СРТ скор  $\leq 9$ , 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил постигат нива на HBV ДНК  $< 400$  копия/ml след 48-седмично лечение.

Като цяло данните от това проучване са прекалено ограничени, за да се направят някакви определени заключения за сравнението на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил *спрямо* тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

**Таблица 7: Параметри на безопасност и ефикасност при декомпенсирани пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22
<b>Непоносимост (перманентно прекратяване на проучваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с <math>\geq 0,5</math> mg/dl от изходно ниво или потвърдени серумни нива на фосфати <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>HBV ДНК n (%) <math>&lt; 400</math> копия/ml</b> n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>ALT n (%) Нормални нива на ALT</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>Понижаване с <math>\geq 2</math> точки на СРТ от изходно ниво</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Средна промяна на оценката на СРТ от изходно ниво</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Средна промяна на оценката MELD от изходно ниво</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамките на емтекавир = 0,622,

<sup>b</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамките на емтекавир = 1,000.

#### *Опит по-дълъг от 48 седмици в проучване GS-US-174-0108*

С помощта на анализ на незавършилите/преминалите = неуспех се установява, че 50% (21/42) от участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, получаващи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, получаващи ентекавир, постигат нива на HBV ДНК < 400 копия/ml в седмица 168.

#### *Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV в продължение на 240 седмици (проучване GS-US-174-0121)*

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в едно рандомизирано, двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни пациенти (n = 280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК  $\geq$  1000 IU/ml) и генотипни доказателства за резистентност на ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са рандомизирани съответно в рамо на лечение с тенофовир дизопроксил и емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Демографските характеристики на изходно ниво са сходни между двете рамена на лечение: На изходно ниво 52,5% от участниците са HBeAg-негативни, 47,5% са HBeAg-позитивни, средното ниво на HBV ДНК е 6,5 log<sub>10</sub> копия/ml и средното ниво на ALT е съответно 79 U/l.

След 240-седмично лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на тенофовир дизопроксил, са имали ниво на HBV ДНК < 400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на нивата на ALT. След 240-седмично лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил 115 от 139 участници (83%) са имали ниво на HBV ДНК < 400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на нивата на ALT. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, при 16 от 65 участници (25%) се установява липса на HBeAg и при 8 от 65 участници (12%) има анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) има липса на HBeAg и при 7 от 68 участници (10%) се установява анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При двама участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg към седмица 240, но без анти-HBs сероконверсия. При петима участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg, като при 2 от тези 5 участници се установява анти-HBs сероконверсия.

#### *Клинична резистентност*

Четиристотин двадесет и шест HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, първоначално рандомизирани за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК > 400 копия/ml в седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Двеста и петнадесет HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 125) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 90) пациенти, първоначално рандомизирани за двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК > 400 копия/ml в седмица 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0108 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 168 седмици. Генотипни данни от сдвоени данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 6/8 пациенти с нива на

HBV ДНК > 400 копия/ml в седмица 48. В тези изолати не се идентифицират замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. Генотипен анализ е проведен за 5 участници в рамките на тенофовир дизопроксил след седмица 48. При никой от участниците не са открити замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със субституции, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 240 седмици. Кумулативно има 4 пациенти с виремичен епизод (HBV ДНК > 400 копия/ml) в последната времева точка на TDF. Сред тях сдвоени данни за последователност от HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 2 от 4 пациенти. В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин, на изходно ниво) първоначално получават заслепен тенофовир дизопроксил в продължение на до 72 седмици, след което 51/52 пациенти преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 6), седмица 72 (n = 5), седмица 96 (n = 4), седмица 144 (n = 2) и седмица 192 (n = 3). Петдесет и четири пациенти (включително 2 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално получават заслепено плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти продължават с тенофовир дизопроксил (PLB-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 96 (n = 17), седмица 144 (n = 7) и седмица 192 (n = 8). В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

#### Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир

дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4 %). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопротексил, КМП Z-скорвете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

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

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

При проучването GS-US-104-0352 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопротексил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопротексил (медиана на експозицията с тенофовир дизопротексил 331 седмици).

*Хроничен хепатит В:* В проучване GS-US-174-0115 106 HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти на възраст от 12 до <18 години с хронична HBV инфекция [HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, повишени серумни нива на ALT ( $\geq 2 \times$  ULN) или анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] се лекуват с тенофовир дизопротексил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопротексил, но може да са получавали схеми на база интерферон (>6 месеца преди скрининга) или всякаква друга перорална анти-HBV нуклеозидна/нуклеотидна терапия без тенофовир дизопротексил (>16 седмици преди скрининга). В седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопротексил и 0% (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и четири процента (26/35) от пациентите в групата на тенофовир дизопротексил са имали нормализиране на нивата на ALT в седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопротексил е сравним при нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 20) и лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 32), включително пациентите с

резистентност към ламивудин (n = 6). Деветдесет и пет процента от нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти, 84% от лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти и 83% от пациентите с резистентност към ламивудин постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 72. Тридесет и един от 32 лекувани с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти са били лекувани преди това с ламивудин. В седмица 72, 96% (27/28) от имуноактивните пациенти (HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, серумни нива на ALT  $> 1,5 \times$  ULN) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имуноактивните пациенти в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормални нива на ALT в седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72-седмично заслепено рандомизирано лечение всеки участник може да премине към отворено лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 вирусологична супресия се поддържа за тези, които получават двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 86,5% (45/52) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Сред участниците, които получават плацебо по време на двойнослепия период, делът на участниците с нива на HBV ДНК <400 копия/ml рязко нараства след като започнат лечение с отворен TDF (PLB-TDF група): 74,1% (40/54) от участниците в групата PLB-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Делът на участниците с нормализиране на нивата на ALT в седмица 192 в групата TDF-TDF е 75,8% (25/33) сред тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, и 100,0% (2 от 2 участници) сред тези, които са HBeAg-негативни на изходно ниво. Подобен процент участници в групите TDF-TDF и PLB-TDF (съответно 37,5% и 41,7%) имат анти-HBe сероконверсия до седмица 192.

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0115 са обобщени в Таблица 8:

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Най-малко 6% намаляване на КМП на лумбалните прешлени <sup>б</sup>	NA	NA	1,9% (1 участник)	0%	3,8% (2 участници)	3,7% (2 участници)
Най-малко 6% намаляване на КМП на цялото тяло <sup>б</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Z-скорове за КМП не са коригирани за ръст и тегло

<sup>б</sup> Първична крайна точка на безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до < 12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК > 10<sup>5</sup> копия/ml (~4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) и ALT > 1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (416%), с по-ниска и сходна честота на генотип А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипи А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

След най-малко 48 седмици заслепено, рандомизирано лечение всеки участник може да премине към открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 48 вирусологична супресия се поддържа при тези, които получават двойнослеп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 83,3% (50/60) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК



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

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

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

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходно ниво	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходно ниво	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Няма допълнителни участници с  $\geq 4\%$  намаляване на КМП след седмица 48

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водоразтворим естер, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдехид.

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери на органични аниони при хора (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

### Пол

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

### Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

### Педиатрична популация

Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса  $\geq 35$  kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 2 до < 12 години (вж. таблица 10 по-долу). Експозицията на тенофовир, постигната при тези педиатрични пациенти, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза от 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

**Таблица 10: Средни ( $\pm$  SD) фармакокинетични параметри за тенофовир по възрастови групи при деца и юноши**

Доза и форма	245 mg филмирани таблетки 12 до < 18 години (n=8)	6,5 mg/kg гранули 2 до < 12 години (n=23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Хроничен хепатит В:* Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV юноши (на възраст от 12 до < 18 години), получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при възрастни, получаващи веднъж дневно дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца под 2 годишна възраст.

### Бъбречно увреждане

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

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

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

### Чернодробно увреждане

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

### Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеоомалация (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции  $\geq 5$ -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение ( $\geq 40$ -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за перипостанатална токсичност при токсични за майката дози.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Прежелатинизирано нишесте

#### *Филмово покритие*

Глицерол триацетат (E1518)  
Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/004  
EU/1/01/200/005

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

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 14 декември 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 163 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 163 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 104 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели филмирани таблетки с кръгла форма, с диаметър 10,7 mm, с вдлъбнати релефни означения „GSI“ от едната страна, а на другата - „200“.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Инфекция с HIV-1*

Филмираните таблетки Viread 163 mg, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 22 kg до под 28 kg, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност.

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

#### *Инфекция с хепатит В*

Филмираните таблетки Viread 163 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 22 kg до под 28 kg, с:

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

## Дозировка

### *HIV-1 и хроничен хепатит В*

Препоръчителната доза за лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 22 kg до < 28 kg и които са в състояние да гълтат филмирани таблетки, е една таблетка от 163 mg, приета веднъж дневно перорално с храна.

Моля направете справка с кратките характеристики на продукта на филмираните таблетки Viread 123 mg и 204 mg за лечението на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е съответно от 17 kg до < 22 kg и от 28 kg до < 35 kg.

Viread се предлага и като гранули от 33 mg/g за лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, чието тегло е < 17 kg или които не са в състояние да гълтат филмирани таблетки. Моля направете справка с кратката характеристика на продукта Viread 33 mg/g гранули.

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

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

### Продължителност на терапията при педиатрични пациенти с хроничен хепатит В

Оптималната продължителност на лечение не е известна. Може да се обмисли прекратяване на лечението, както следва:

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

### *Пропусната доза*

Ако пациент пропусне една доза Viread в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Viread с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Viread с повече от 12 часа и вече



почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

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

##### *Чернодробно увреждане*

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

Ако лечението с филмираните таблетки Viread 163 mg бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и с вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за доказателства за екзацербация на хепатита (вж. точка 4.4).

##### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки Viread 163 mg трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общо

Изследване за HIV антитела трябва да се предлага на всички инфектирани с HBV пациенти преди започване на терапия с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

#### *Хепатит В*

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

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

#### Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на тенофовир по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

#### *Ефекти върху костите*

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

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти (вж. точка 4.8 и 5.1). Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

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

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

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

### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение по отношение на бъбречната функция*

Ако е потвърдено, че серумните фосфати са  $< 3,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,96 \text{ mmol/l}$ ) при педиатрични пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Ефекти върху костите*

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

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

### Чернодробно заболяване

Тенофовир и тенофовир дизопроксил не се метаболизират от чернодробните ензими. Проведено е едно фармакокинетично проучване при неинфектирани с HIV възрастни пациенти с различни степени на чернодробно увреждане. При тези пациенти не са наблюдавани значими фармакокинетични промени (вж. точка 5.2).

### *Екзацербации на хепатита*

*Обостряния по време на лечение:* Спонтанните екзацербации на хроничен хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусна терапия серумните нива на ALT може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на ALT обикновено не се придружават от повишаване на серумните концентрации на билирубин или чернодробна декомпенсация. При пациентите с цироза може да имат по-голям риск от чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и поради това трябва да се наблюдават отблизо по време на терапията.

*Обостряния след прекратяване на лечението:* Остра екзацербация на хепатита се съобщава и при пациенти, които са прекратили терапията за хепатит В. Екзацербациите след лечение обикновено се свързват с повишена HBV ДНК и изглежда повечето от тях се самоограничават. Въпреки това се съобщава за тежки екзацербации, включително с летален изход. Чернодробната функция трябва да се проследява през повтарящи се периоди, както клинично, така и лабораторно, в продължение на поне 6 месеца след прекратяване на терапията за хепатит В. Ако е оправдано, лечението на хепатит В може да се възобнови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като екзацербацията на хепатита след прекратяването на лечение може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните обостряния са особено сериозни и понякога с летален изход при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

*Коинфекция с хепатит С или D:* Липсват данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

### Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Установено е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир увеличава плазмените концентрации на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир) трябва да се преценят, особено при пациенти с повишен риск от

бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир заедно с тенофовир дизопроксил и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

#### Тегло и метаболитни параметри

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

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

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

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

#### Остеонекроза

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

#### Помощни вещества

Филмираните таблетки Viread 163 mg съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

##### Не се препоръчва едновременно приложение

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

Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

##### *Диданозин*

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

##### *Лекарствени продукти с бъбречна елиминация*

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

##### Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

**Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>НИОТ</b>		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)</b>		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑65% C<sub>max</sub>: ↑61% C<sub>min</sub>: ↑115%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑142% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑39% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир могат да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↓29% C<sub>max</sub>: ↓41%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓30% C<sub>min</sub>: ↑63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑40% C<sub>max</sub>: ↑46% C<sub>min</sub>: ↑70%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓53% C<sub>max</sub>: ↓47% C<sub>min</sub>: ↓57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑81% C<sub>max</sub>: ↑77% C<sub>min</sub>: ↑121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑40% C<sub>max</sub>: ↑44% C<sub>min</sub>: ↑84%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дозопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

<sup>2</sup> Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

<sup>3</sup> Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

#### Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

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

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

## Кърмене

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

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

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва майки, инфектирани с HIV, да не кърмят.

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Съобщава се за остра екзацербация на хепатит при пациенти по време на лечението, както и след прекратяване на терапията за хепатит В (вж. точка 4.4).

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

*Клинични проучвания при HIV-1:* Оценката на нежеланите реакции за тенофовир дизопроксил е базирана на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Всички нежелани реакции са представени в Таблица 2.

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

лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV се основава главно на опита от две двойнослепи, контролирани сравнителни проучвания, в които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n = 426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n = 215) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при продължаване на лечението до 384 седмици са в съответствие с профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително 4,9 ml/min (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) или 3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (с използване на уравнението за модификация на диетата при бъбречно заболяване [modification of diet in renal disease, MDRD]) след първите 4 седмици на лечение, скоростта на годишното намаляване на бъбречната функция след изходно ниво, съобщена при лекувани с тенофовир дизопроксил пациенти, е 1,41 ml/min на година (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) и 0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на година (с използване на уравнението за MDRD).

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

В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил 7% от пациентите прекратяват лечението поради нежелано събитие; при 9% от пациентите се наблюдава потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl до седмица 48; няма статистически значими разлики между рамената с комбиниран тенофовир и рамото на ентекавир. След 168 седмици 16% (7/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 4% (2/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) от групата на ентекавир изпитват непоносимост. Тринадесет процента (6/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 13% (6/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) от групата на ентекавир имат потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl.

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

Участниците с висок СРТ скор на изходно ниво са с по-висок риск от развитие на сериозни нежелани събития (вж. точка 4.4).

*Пациенти с резистентен на ламивудин хроничен хепатит В:* Не са идентифицирани нови нежелани реакции на тенофовир дизопроксил от едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121), в което 280 пациенти с резистентност към ламивудин получават лечение с тенофовир дизопроксил (n = 141) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 139) в продължение на 240 седмици.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) или редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

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

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	намалена костната минерална плътност <sup>3</sup>
Нечести:	рабдомиолиза <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения

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

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

<sup>3</sup> Честотата на тази нежелана реакция е изчислена въз основа на данните за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или

при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

#### *HIV-1:*

##### *Метаболитни параметри*

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

##### *Синдром на имунна реактивация*

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

##### *Остеонекроза*

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

#### *Хепатит В:*

##### *Екзацербации на хепатит по време на лечението*

В проучвания при нелекувани с нуклеозиди пациенти по време на лечението се наблюдават повишения на нивата на ALT > 0 пъти над ULN (горна граница на нормата) и >2 пъти над изходното ниво при 2,6% от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил. Повишенията на нивата на ALT са с медиана на времето до поява от 8 седмици, отшумяват при продължаване на лечението и, в повечето случаи, са свързани с намаляване на вирусния товар с  $\geq 2 \log_{10}$  копия/ml, което предшества или съпътства повишаването на нивата на ALT. Препоръчва се периодично проследяване на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Екзацербации на хепатит след прекратяване на лечението*

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

#### Педиатрична популация

##### *HIV-1*

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

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

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

участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните от рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 юноши (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици, и рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до < 12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, които получават лечение с тенофовир дизопроксил, са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Наблюдава се намаляване на КМП при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години. При участници, които получават тенофовир дизопроксил, наблюдаваните Z-скорове за КМП са по-ниски от наблюдаваните при участници, получаващи плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Други специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при деца с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението*

При инфектирани с HIV пациенти, които са коинфектирани с HBV, са се проявили клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

#### Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил фуларат представлява фуларатна сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В последствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$  тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

#### *Данни, отнасящи се до HIV*

*Антивирусна активност срещу HIV in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране ( $\text{EC}_{50}$ ) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1<sub>IIIB</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в линии на лимфоидни клетки и 1,1  $\mu\text{mol/l}$  срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, E, F, G и О и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с  $\text{EC}_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ $\text{mm}^3$ , средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4  $\log_{10}$  копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с

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

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК ( $\log_{10}$ ) спрямо изходно ниво (DAVG<sub>24</sub>), е била  $-0,03 \log_{10}$  копия/ml и  $-0,61 \log_{10}$  копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg ( $p < 0,0001$ ). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG<sub>24</sub>), (+13 клетки/mm<sup>3</sup> за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу  $-11$  клетки/mm<sup>3</sup> за плацебо,  $p = 0,0008$ ). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG<sub>48</sub> е бил  $-0,57 \log_{10}$  копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било  $4,91 \log_{10}$  копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване  $> 100\,000$  копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките  $< 200$  клетки/ml.

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

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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

*Данни, отнасящи се до HBV*

*Антивирусна активност срещу HBV in vitro:* Антивирусната активност *in vitro* на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчната линия HepG 2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в

диапазона от 0,14 до 1,5  $\mu\text{mol/l}$ , със стойности на  $\text{CC}_{50}$  (50% цитотоксична концентрация)  $>100 \mu\text{mol/l}$ .

*Резистентност:* Не са идентифицирани мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“). В клетъчно базирани тестове щамове на HBV, експресиращи rtV173L, rtL180M и rtM204I/V мутации, свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,7 до 3,4 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V мутации, свързани с резистентност към ентекавир, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,6 до 6,9 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамове на HBV, експресиращи свързани с резистентност към адефовир мутации rtA181V и rtN236T, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 2,9 до 10 пъти над тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи rtA181T мутацията, остават чувствителни към тенофовир със стойности на  $\text{EC}_{50}$  1,5 пъти над тези на дивия тип вирус.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрирането на ползата на тенофовир дизопроксил при компенсирано и декомпенсирано чернодробно заболяване се основава на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни с HBeAg-позитивен и HBeAg-негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват нелекувани преди това, лекувани с ламивудин, лекувани с адефовир дипивоксил и пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Ползата се установява и въз основа на хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

*Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48 седмици (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, фаза 3, двойно-слепи проучвания, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил, при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg-позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са негативни за HBeAg и позитивни за HBeAb.

И в двете проучвания тенофовир дизопроксил показва значимо превъзходство спрямо адефовир дипивоксил за първичната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (определен като нива на HBV ДНК  $<400$  копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва и със значимо по-голям дял пациенти с HBV ДНК  $<400$  копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечения постигат сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (определен като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell) в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

В проучването GS-US-174-0103 значимо по-голям дял пациенти в групата на тенофовир дизопроксил, отколкото в групата на адефовир дипивоксил, са имали нормализиране на нивата на ALT и постигат липса на HBsAg в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

**Таблица 3: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174 0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174 0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b> Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Медиана на намаляването на HBV ДНК от изходно ниво<sup>b</sup></b> (log <sub>10</sub> копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>г</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия	n/a	n/a	22/21	18/18
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* р стойност *срещу* адефовир дипивоксил <0,05.

<sup>a</sup> Пълен отговор, определен като нива на HBV ДНК <400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Медианата на промяна от изходно ниво на HBV ДНК едва отразява разликата между HBV ДНК на изходно ниво и границата на детекция (LOD) на теста.

<sup>г</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

n/a = неприложимо.

Тенофовир дизопроксил се свързва със значително по-голям дял пациенти с неоткриваеми нива на HBV ДНК (<169 копия/ml [ $<29$  IU/ml]); границата за количествено определяне на Roche Cobas Taqman HBV теста) в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%), съответно.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при лекувани с нуклеозиди (n = 51) и нелекувани с нуклеозиди (n = 375) пациенти и при пациенти с нормални нива на ALT (n = 21) и отклонение в нивото на ALT (n = 405) на изходно ниво, при обединяване на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103. Четиридесет и девет от 51 лекувани с нуклеозиди пациенти са лекувани преди това с ламивудин. Седемдесет и три процента от лекуваните с нуклеозиди и 69% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат пълен отговор на лечението; 90% от лекуваните с нуклеозиди и 88% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат супресия на HBV ДНК <400 копия/ml. Всички пациенти с нормални нива на ALT на изходно ниво и 88% от пациентите с отклонение в нивото на ALT на изходно ниво постигат супресия на HBV ДНК <400 копия/ml.

*Опит над 48 седмици в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103*

В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, след получаване на двойно-сляпо лечение в продължение на 48 седмици (или тенофовир дизопроксил 245 mg, или адефовир дипивоксил 10 mg), пациентите преминават без прекъсване на лечението към открито приложение на тенофовир дизопроксил. В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77% и

61% от пациентите продължават участието си в проучването до 384 седмици. В седмици 96, 144, 192, 240, 288 и 384 вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор се поддържат при продължаващо лечение с тенофовир дизопроксил (вж. Таблицы 4 и 5 по-долу).

**Таблица 4: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>ж</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>л</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>м</sup>	384 <sup>п</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>г</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>и</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>к</sup>	1/1 <sup>и</sup>	1/1 <sup>и</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>в</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>г</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>д</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>е</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>з</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>и</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>и</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>к</sup> Един пациент в тази група става HBsAg-негативен за пръв път при посещението в седмица 240 и продължава участието си в проучването към крайната дата за събиране на данни. Въпреки това липсата на HBsAg при участника е потвърдена по време на следващото посещение.

<sup>л</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>м</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>п</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>п</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.

**Таблица 5: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-позитивни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>3</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>ii</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>ii</sup>	384 <sup>ii</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>f</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Липса на HBsAg/сероконверсия	5/4	8/6 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>л</sup>	12/8 <sup>л</sup>	15/12 <sup>л</sup>	6/5	8/7 <sup>ж</sup>	8/7 <sup>ж</sup>	10/10 <sup>л</sup>	11/10 <sup>л</sup>	13/11 <sup>л</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>в</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>f</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който включва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM ITT).

<sup>3</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>k</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>л</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>m</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

Сдвоени данни за чернодробна биопсия от изходно ниво и от седмица 240 са налични за 331/489 пациенти, които остават в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цирроза на изходно ниво и 99% (93/94) от пациентите с цирроза на изходно ниво или са нямали промяна, или са имали подобрене на фиброзата (скор за фиброза по Ishak). От 94 пациенти с цирроза на изходно ниво (скор за фиброза по Ishak: 5-6), 26% (24) нямат промяна на скор за фиброза по Ishak и 72% (68) имат регресия на циррозата към седмица 240 с намаляване на скор за фиброза по Ishak с поне 2 точки.

**Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 240 в сравнение с изходното ниво**

	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125 <sup>†</sup>	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90 <sup>†</sup>
Хистологичен отговор <sup>a, 6</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Популацията, използвана за анализ на хистология, включва само пациенти с налични данни за чернодробна биопсия (липсващи = изключени) към седмица 240. Отговорът след добавяне на емтрицитабин се изключва (общо 17 участници в двете проучвания).

<sup>6</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на скората за фиброза по Knodell.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>†</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

*Опит при пациенти с коинфекция с HIV и предходно лечение с ламивудин*

В едно рандомизирано, 48-седмично, двойносляпо, контролирано проучване на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, лекувани преди това с ламивудин (проучване ACTG 5127), средните серумни нива на HBV ДНК на изходно ниво при пациентите, рандомизирани в рамото на тенофовир, са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва със средна промяна на серумните нива на HBV ДНК от изходно ниво при пациентите, за които има 48-седмични данни, от 5,74 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 18). Освен това 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT в седмица 48.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучване GS-US-174-0106) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни възрастни пациенти, които са имали персистираща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато получават адефовир дипивоксил 10 mg в продължение на повече от 24 седмици. На изходно ниво 57% от пациентите, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, *спрямо* 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, са лекувани преди това с ламивудин. Като цяло в седмица 24 лечението с тенофовир дизопроксил постига резултати при 66% (35/53) от пациентите с HBV ДНК <400 копия/ml (<69 IU/ml) *спрямо* 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,672). Освен това 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, са имали неоткриваеми нива на HBV ДНК (<169 копия/ml [<29 IU/ml]; границата на количествено определяне на Roche Cobas TaqMan HBV теста) *спрямо* 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,504). Сравненията между групите на лечение след седмица 24 са трудни за тълкуване, тъй като изследователите са имали опцията да усилят лечението до отворен прием на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на съотношението полза/риск на двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV все още са в ход.

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

Проучването GS-US-174-0108 е рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n = 45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 45) и ентекавир (n = 22), при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден СРТ-скор 7,2, средни нива на HBV ДНК 5,8 log<sub>10</sub> копия/ml и средни серумни нива на ALT 61 U/l на изходно ниво. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са били лекувани поне 6 месеца преди това с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са били лекувани преди това с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил, на изходно ниво. Съвместните първични крайни точки на безопасност са прекратяване поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати < 2 mg/dl.

При пациенти с СРТ скор  $\leq 9$ , 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml след 48-седмично лечение.

Като цяло данните от това проучване са прекалено ограничени, за да се направят някакви определени заключения за сравнението на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил *спрямо* тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

**Таблица 7: Параметри на безопасност и ефикасност при декомпенсирани пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22
Непоносимост (перманентно прекратяване на проучваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с $\geq 0,5$ mg/dl от изходно ниво или потвърдени серумни нива на фосфати <2 mg/dl n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV ДНК n (%) <400 копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормални нива на ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Понижаване с $\geq 2$ точки на СРТ от изходно ниво n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна на оценката на СРТ от изходно ниво	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна на оценката MELD от изходно ниво	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 0,622,

<sup>b</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 1,000.



#### *Опит по-дълъг от 48 седмици в проучване GS-US-174-0108*

С помощта на анализ на незавършилите/преминалите = неуспех се установява, че 50% (21/42) от участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, получаващи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, получаващи ентекавир, постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 168.

#### *Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV в продължение на 240 седмици (проучване GS-US-174-0121)*

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни пациенти (n = 280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК  $\geq$  1000 IU/ml) и генотипни доказателства за резистентност на ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са рандомизирани съответно в рамо на лечение с тенофовир дизопроксил и емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Демографските характеристики на изходно ниво са сходни между двете рамена на лечение: На изходно ниво 52,5% от участниците са HBeAg-негативни, 47,5% са HBeAg-позитивни, средното ниво на HBV ДНК е 6,5 log<sub>10</sub> копия/ml и средното ниво на ALT е съответно 79 U/l.

След 240-седмично лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на тенофовир дизопроксил, са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на нивата на ALT. След 240-седмично лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил 115 от 139 участници (83%) са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на нивата на ALT. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, при 16 от 65 участници (25%) се установява липса на HBeAg и при 8 от 65 участници (12%) има анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) има липса на HBeAg и при 7 от 68 участници (10%) се установява анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При двама участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg към седмица 240, но без анти-HBs сероконверсия. При петима участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg, като при 2 от тези 5 участници се установява анти-HBs сероконверсия.

#### *Клинична резистентност*

Четиристотин двадесет и шест HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Двеста и петнадесет HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 125) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 90) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0108 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 168 седмици. Генотипни данни от сдвоени данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 6/8 пациенти с нива на

HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48. В тези изолати не се идентифицират замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. Генотипен анализ е проведен за 5 участници в рамките на тенофовир дизопроксил след седмица 48. При никой от участниците не са открити замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със субституции, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 240 седмици. Кумулативно има 4 пациенти с виремичен епизод (HBV ДНК >400 копия/ml) в последната времева точка на TDF. Сред тях редица сдвоени данни за последователност от HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 2 от 4 пациенти. В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин, на изходно ниво) първоначално получават заслепен тенофовир дизопроксил в продължение на до 72 седмици, след което 51/52 пациенти преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 6), седмица 72 (n = 5), седмица 96 (n = 4), седмица 144 (n = 2) и седмица 192 (n = 3). Петдесет и четири пациенти (включително 2 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално получават заслепено плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти продължават с тенофовир дизопроксил (PLB-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 96 (n = 17), седмица 144 (n = 7) и седмица 192 (n = 8). В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

#### Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир

дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4 %). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-скорвете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

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

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

При проучването GS-US-104-0352 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4 от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 седмици).

*Хроничен хепатит В:* В проучване GS-US-174-0115 106 HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична HBV инфекция [HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, повишени серумни нива на ALT ( $\geq 2 \times$  ULN) или анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] се лекуват с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали схеми на база интерферон (>6 месеца преди скрининга) или всякаква друга перорална анти-HBV нуклеозидна/нуклеотидна терапия без тенофовир дизопроксил (>16 седмици преди скрининга). В седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и четири процента (26/35) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на нивата на ALT в седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 20) и лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 32), включително пациентите с

резистентност към ламивудин (n = 6). Деветдесет и пет процента от нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти, 84% от лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти и 83% от пациентите с резистентност към ламивудин постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 72. Тридесет и един от 32 лекувани с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти са били лекувани преди това с ламивудин. В седмица 72, 96% (27/28) от имуноактивните пациенти (HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, серумни нива на ALT  $> 1,5 \times$  ULN) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имуноактивните пациенти в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормални нива на ALT в седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72-седмично заслепено рандомизирано лечение всеки участник може да премине към отворено лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 вирусологична супресия се поддържа за тези, които получават двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 86,5% (45/52) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Сред участниците, които получават плацебо по време на двойнослепия период, делът на участниците с нива на HBV ДНК <400 копия/ml рязко нараства след като започнат лечение с отворен TDF (PLB-TDF група): 74,1% (40/54) от участниците в групата PLB-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Делът на участниците с нормализиране на нивата на ALT в седмица 192 в групата TDF-TDF е 75,8% (25/33) сред тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, и 100,0% (2 от 2 участници) сред тези, които са HBeAg-негативни на изходно ниво. Подобен процент участници в групите TDF-TDF и PLB-TDF (съответно 37,5% и 41,7%) имат анти-HBe сероконверсия до седмица 192.

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0115 са обобщени в Таблица 8:

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Най-малко 6% намаляване на КМП на лумбалните прешлени <sup>b</sup>	NA	NA	1,9% (1 участник)	0%	3,8% (2 участници)	3,7% (2 участници)
Най-малко 6% намаляване на	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 участник)

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
КМП на цялото тяло <sup>б</sup>						
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> КМП Z оценките не са коригирани за ръст и тегло

<sup>б</sup> Първична крайна точка на безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК >10<sup>5</sup> копия/ml (~4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) и ALT >1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (416%), с по-ниска и сходна честота на генотип А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипите А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

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

отговор при участниците с инфекция с генотип D (77%), но с подобрене в сравнение с резултатите на 48 седмица (55%).

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

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

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходно ниво	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Няма допълнителни участници с  $\geq 4\%$  намаляване на КМП след седмица 48

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водо-разтворим естер, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдехид.

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозно доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

### Пол

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

### Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

### Педиатрична популация

*HIV-1*: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса  $\geq 35$  kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 2 до < 12 години (вж. таблица 10 по-долу). Експозицията на тенофовир, постигната при тези педиатрични пациенти, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза от 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

**Таблица 10: Средни ( $\pm$  SD) фармакокинетични параметри за тенофовир по възрастови групи при деца и юноши**

Доза и форма	245 mg филмирани таблетки 12 до < 18 години (n=8)	6,5 mg/kg гранули 2 до < 12 години (n=23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Хроничен хепатит В*: Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV юноши (на възраст от 12 до < 18 години), получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при възрастни, получаващи веднъж дневно дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца под 2 годишна възраст.

### Бъбречно увреждане

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



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

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции  $\geq 5$ -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение ( $\geq 40$ -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за перипостанатална токсичност при токсични за майката дози.

## Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Прежелатинизирано нишесте

#### *Филмово покритие*

Глицерол триацетат (E1518)  
Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/006

EU/1/01/200/007

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

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 2002 г.

Дата на последно подновяване: 14 декември 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 204 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 204 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 130 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели филмирани таблетки с форма на капсула, с размери 15,4 mm x 7,3 mm, с вдлъбнати релефни означения „GSI“ от едната страна, а на другата - „250“.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Инфекция с HIV-1*

Филмираните таблетки Viread 204 mg, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 28 kg до под 35 kg, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност.

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

#### *Инфекция с хепатит В*

Филмираните таблетки Viread 204 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 28 kg до под 35 kg, с:

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

## Дозировка

### *HIV-1 и хроничен хепатит В*

Препоръчителната доза за лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е от 28 kg до < 35 kg и които са в състояние да гълтат филмирани таблетки, е една таблетка от 204 mg, приета веднъж дневно перорално с храна.

Моля направете справка с кратките характеристики на продукта на филмираните таблетки Viread 123 mg и 163 mg за лечението на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 12 години, чието тегло е съответно от 17 kg до < 22 kg и от 22 kg до < 28 kg.

Viread се предлага и като гранули от 33 mg/g за употреба при лечение на инфекция с HIV-1 и на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, чието тегло е < 17 kg или които не са в състояние да гълтат филмирани таблетки. Моля направете справка с кратката характеристика на продукта Viread 33 mg/g гранули.

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

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

### Продължителност на терапията при педиатрични пациенти с хроничен хепатит В

Оптималната продължителност на лечение е неизвестна. Може да се обмисли прекратяване на лечението, както следва:

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

### *Пропусната доза*

Ако пациент пропусне една доза Viread в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Viread с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Viread с повече от 12 часа и вече

почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

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

##### *Чернодробно увреждане*

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

Ако лечението с филмираните таблетки Viread 204 mg бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и с вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за доказателства за екзацербация на хепатита (вж. точка 4.4).

##### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки Viread 204 mg трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общо

Изследване за HIV антитела трябва да се предлага на всички инфектирани с HBV пациенти преди започване на терапия с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

#### *Хепатит В*

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

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

#### Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на тенофовир по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

#### *Ефекти върху костите*

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

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти (вж. точка 4.8 и 5.1). Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

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

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

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

### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение по отношение на бъбречната функция*

Ако е потвърдено, че серумните фосфати са  $< 3,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,96 \text{ mmol/l}$ ) при педиатрични пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Ефекти върху костите*

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

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



### Чернодробно заболяване

Тенофовир и тенофовир дизопроксил не се метаболизират от чернодробните ензими. Проведено е едно фармакокинетично проучване при неинфектирани с HIV възрастни пациенти с различни степени на чернодробно увреждане. При тези пациенти не са наблюдавани значими фармакокинетични промени (вж. точка 5.2).

### *Екзацербации на хепатита*

*Обостряния по време на лечение:* Спонтанните екзацербации на хроничен хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусна терапия серумните нива на ALT може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на ALT обикновено не се придружават от повишаване на серумните концентрации на билирубин или чернодробна декомпенсация. При пациентите с цироза може да имат по-голям риск от чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и поради това трябва да се наблюдават отблизо по време на терапията.

*Обостряния след прекратяване на лечението:* Остра екзацербация на хепатита се съобщава и при пациенти, които са прекратили терапията за хепатит В. Екзацербациите след лечение обикновено се свързват с повишена HBV ДНК и изглежда повечето от тях се самоограничават. Въпреки това се съобщава за тежки екзацербации, включително с летален изход. Чернодробната функция трябва да се проследява през повтарящи се периоди, както клинично, така и лабораторно проследяване, в продължение на поне 6 месеца след прекратяване на терапията за хепатит В. Ако е оправдано, лечението на хепатит В може да се възобнови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като екзацербацията на хепатита след прекратяването на лечение може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните обостряния са особено сериозни и понякога с летален изход при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

*Коинфекция с хепатит С или D:* Липсват данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

### Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Установено е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир увеличава плазмените концентрации на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир) трябва да се преценят, особено при пациенти с повишен риск от

бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир заедно с тенофовир дизопроксил и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

#### Тегло и метаболитни параметри

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

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

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

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

#### Остеонекроза

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

#### Помощни вещества

Филмираните таблетки Viread 204 mg съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

##### Не се препоръчва едновременно приложение

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

Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

##### *Диданозин*

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

##### *Лекарствени продукти с бъбречна елиминация*

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

##### Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

**Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>НИОТ</b>		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)</b>		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑65% C<sub>max</sub>: ↑61% C<sub>min</sub>: ↑115%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑142% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑39% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓29% C<sub>max</sub>: ↓41%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓30% C<sub>min</sub>: ↑63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑40% C<sub>max</sub>: ↑46% C<sub>min</sub>: ↑70%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓53% C<sub>max</sub>: ↓47% C<sub>min</sub>: ↓57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑81% C<sub>max</sub>: ↑77% C<sub>min</sub>: ↑121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑40% C<sub>max</sub>: ↑44% C<sub>min</sub>: ↑84%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дозопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

<sup>2</sup> Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

<sup>3</sup> Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

#### Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

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

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



## Кърмене

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

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

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва майки, инфектирани с HIV, да не кърмят.

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Съобщава се за остра екзацербация на хепатит при пациенти по време на лечението, както и след прекратяване на терапията за хепатит В (вж. точка 4.4).

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

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

(n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV се основава главно на опита от две двойно-слепи, контролирани сравнителни проучвания, в които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n = 426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n = 215) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при продължаване на лечението до 384 седмици са в съответствие с профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително 4,9 ml/min (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) или 3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (с използване на уравнението за модификация на диетата при бъбречно заболяване [modification of diet in renal disease, MDRD]) след първите 4 седмици на лечение, скоростта на годишното намаляване на бъбречната функция след изходно ниво, съобщена при лекувани с тенофовир дизопроксил пациенти, е 1,41 ml/min на година (с използване на уравнението на Cockcroft Gault) и 0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на година (с използване на уравнението за MDRD).

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

В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил 7% от пациентите прекратяват лечението поради нежелано събитие; при 9% от пациентите се наблюдава потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl до седмица 48; няма статистически значими разлики между рамената с комбиниран тенофовир и рамото на ентекавир. След 168 седмици 16% (7/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 4% (2/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) от групата на ентекавир изпитват непоносимост. Тринадесет процента (6/45) от групата на тенофовир дизопроксил, 13% (6/45) от групата на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) от групата на ентекавир имат потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати  $< 2$  mg/dl.

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

Участниците с висок СРТ скор на изходно ниво са с по-висок риск от развитие на сериозни нежелани събития (вж. точка 4.4).

*Пациенти с резистентен на ламивудин хроничен хепатит В:* Не са идентифицирани нови нежелани реакции на тенофовир дизопроксил от едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121), в което 280 пациенти с резистентност към ламивудин получават лечение с тенофовир дизопроксил (n = 141) или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 139) в продължение на 240 седмици.

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

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

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	намалена костната минерална плътност <sup>3</sup>
Нечести:	рабдомиолиза <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения

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

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

<sup>3</sup> Честотата на тази нежелана реакция е изчислена въз основа на данните за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или

при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

#### *HIV-1:*

##### *Метаболитни параметри*

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

##### *Синдром на имунна реактивация*

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

##### *Остеонекроза*

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

#### *Хепатит В:*

##### *Екзацербации на хепатит по време на лечението*

В проучвания при нелекувани с нуклеозиди пациенти по време на лечението се наблюдават повишения на нивата на ALT >10 пъти над ULN (горна граница на нормата) и >2 пъти над изходното ниво при 2,6% от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил. Повишенията на нивата на ALT са с медиана на времето до поява от 8 седмици, отшумяват при продължаване на лечението и, в повечето случаи, са свързани с намаляване на вирусния товар с  $\geq 2 \log_{10}$  копия/ml, което предшества или съпътства повишаването на нивата на ALT. Препоръчва се периодично проследяване на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Екзацербации на хепатит след прекратяване на лечението*

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

#### Педиатрична популация

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

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

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

проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните от едно рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 юноши (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които получават лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици, и друго рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до <12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, които получават лечение с тенофовир дизопроксил, са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Наблюдава се намаляване на КМП при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години. При участници, които получават тенофовир дизопроксил, наблюдаваните Z-скорове за КМП са по-ниски от наблюдаваните при участници, получаващи плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Други специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при деца с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението*

При инфектирани с HIV пациенти, които са коинфектирани с HBV, са се проявили клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

#### Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил фуларат представлява фуларатна сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В последствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$  тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

#### *Данни, отнасящи се до HIV*

*Антивирусна активност срещу HIV in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране ( $\text{EC}_{50}$ ) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1<sub>IIIB</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в линии на лимфоидни клетки и 1,1  $\mu\text{mol/l}$  срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, E, F, G и О и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с  $\text{EC}_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/ $\text{mm}^3$ , средната плазмена HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4  $\log_{10}$  копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с

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

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК ( $\log_{10}$ ) спрямо изходно ниво (DAVG<sub>24</sub>), е била  $-0,03 \log_{10}$  копия/ml и  $-0,61 \log_{10}$  копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg ( $p < 0,0001$ ). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG<sub>24</sub>), (+13 клетки/mm<sup>3</sup> за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу  $-11$  клетки/mm<sup>3</sup> за плацебо,  $p = 0,0008$ ). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG<sub>48</sub> е бил  $-0,57 \log_{10}$  копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било  $4,91 \log_{10}$  копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване  $> 100\,000$  копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките  $< 200$  клетки/ml.

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

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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

*Данни, отнасящи се до HBV*

*Антивирусна активност срещу HBV in vitro:* Антивирусната активност *in vitro* на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчната линия HepG 2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в

диапазона от 0,14 до 1,5  $\mu\text{mol/l}$ , със стойности на  $\text{CC}_{50}$  (50% цитотоксична концентрация)  $>100 \mu\text{mol/l}$ .

*Резистентност:* Не са идентифицирани мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“). В клетъчно базирани тестове щамовете на HBV, експресиращи rtV173L, rtL180M и rtM204I/V мутации, свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,7 до 3,4 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V мутации, свързани с резистентност към ентекавир, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 0,6 до 6,9 пъти над тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи свързани с резистентност към адефовир мутации rtA181V и rtN236T, показват чувствителност към тенофовир, която варира от 2,9 до 10 пъти над тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи rtA181T мутацията, остават чувствителни към тенофовир със стойности на  $\text{EC}_{50}$  1,5 пъти над тези на дивия тип вирус.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрирането на ползата на тенофовир дизопроксил при компенсирано и декомпенсирано чернодробно заболяване се основава на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни с HBeAg-позитивен и HBeAg-негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват нелекувани преди това, лекувани с ламивудин, лекувани с адефовир дипивоксил и пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Ползата се установява и въз основа на хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

*Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48 седмици (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, фаза 3, двойно-слепи проучвания, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил, при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg-позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са негативни за HBeAg и позитивни за HBeAb.

И в двете проучвания тенофовир дизопроксил показва значимо превъзходство спрямо адефовир дипивоксил за първичната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (определен като нива на HBV ДНК  $<400$  копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва и със значимо по-голям дял пациенти с HBV ДНК  $<400$  копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечения постигат сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (определен като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell) в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

В проучването GS-US-174-0103 значимо по-голям дял пациенти в групата на тенофовир дизопроксил, отколкото в групата на адефовир дипивоксил, са имали нормализиране на нивата на ALT и постигат липса на HBsAg в седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).



**Таблица 3: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b> Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Медиана на намалването на HBV ДНК от изходно ниво<sup>b</sup></b> (log <sub>10</sub> копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>г</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия на HBeAg	n/a	n/a	22/21	18/18
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

<sup>a</sup> Пълен отговор, определен като нива на HBV ДНК <400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell.

<sup>b</sup> Медианата на промяна от изходно ниво на HBV ДНК едва отразява разликата между HBV ДНК на изходно ниво и границата на детекция (LOD) на теста.

<sup>г</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

n/a = неприложимо.

Тенофовир дизопроксил се свързва със значително по-голям дял пациенти с неоткриваеми нива на HBV ДНК (<169 копия/ml [ $<29$  IU/ml]); границата за количествено определяне на Roche Cobas Taqman HBV теста) в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%), съответно.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при лекувани с нуклеозиди (n = 51) и нелекувани с нуклеозиди (n = 375) пациенти и при пациенти с нормални нива на ALT (n = 21) и отклонение в нивото на ALT (n = 405) на изходно ниво, при обединяване на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103. Четиридесет и девет от 51 лекувани с нуклеозиди пациенти са лекувани преди това с ламивудин. Седемдесет и три процента от лекуваните с нуклеозиди и 69% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат пълен отговор на лечението; 90% от лекуваните с нуклеозиди и 88% от нелекуваните с нуклеозиди пациенти постигат супресия на HBV ДНК <400 копия/ml. Всички пациенти с нормални нива на ALT на изходно ниво и 88% от пациентите с отклонение в нивото на ALT на изходно ниво постигат супресия на HBV ДНК <400 копия/ml.

*Опит по-дълъг от 48 седмици в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103*

В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, след получаване на двойно-сляпо лечение в продължение на 48 седмици (или тенофовир дизопроксил 245 mg, или адефовир дипивоксил 10 mg), пациентите преминават без прекъсване на лечението към открито приложение на

тенофовир дизопроксил. В проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77% и 61% от пациентите продължават участието си в проучването до 384 седмици. В седмици 96, 144, 192, 240, 288 и 384 вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор се поддържат при продължаващо лечение с тенофовир дизопроксил (вж. Таблицы 4 и 5 по-долу).

**Таблица 4: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-негативни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>ж</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>л</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>м</sup>	384 <sup>п</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>г</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия на HBeAg	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>и</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>к</sup>	1/1 <sup>и</sup>	1/1 <sup>и</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>г</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>д</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>e</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>з</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>и</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>и</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>к</sup> Един пациент в тази група става HBsAg-негативен за пръв път при посещението в седмица 240 и продължава участието си в проучването към крайната дата за събиране на данни. Въпреки това липсата на HBsAg при участника е потвърдена по време на следващото посещение.

<sup>л</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>м</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>п</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>п</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.

**Таблица 5: Параметри на ефикасност при компенсирани HBeAg-позитивни пациенти в седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на открито лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>3</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>ii</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>n</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> <400 копия/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Нормализирана ALT <sup>f</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Липса на HBsAg/сероконверсия	5/4	8/6 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>ж</sup>	11/8 <sup>л</sup>	12/8 <sup>л</sup>	15/12 <sup>л</sup>	6/5	8/7 <sup>ж</sup>	8/7 <sup>ж</sup>	10/10 <sup>л</sup>	11/10 <sup>л</sup>	13/11 <sup>л</sup>

<sup>a</sup> Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (LTE анализ) пациентите, които прекратяват участието си в проучването по всяко време преди седмица 384 поради определена в протокол крайна точка, както и тези, които завършват седмица 384, са включени в знаменателя.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 48 седмици отворен прием.

<sup>в</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 48 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>f</sup> Популацията, използвана за анализ на нормализирането на нивата на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над ULN на изходно ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 96 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 96 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който включва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM ITT).

<sup>3</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 144 седмици отворен прием.

<sup>n</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 144 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>k</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>l</sup> Представените данни са кумулативни проценти въз основа на анализ на Kaplan Meier, който изключва данните, събрани след добавянето на емтрицитабин към отворения прием на тенофовир дизопроксил (KM TDF).

<sup>m</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 240 седмици отворен прием.

<sup>n</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 240 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

<sup>o</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 336 седмици отворен прием.

<sup>n</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 336 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

Сдвоени данни за чернодробна биопсия от изходно ниво и от седмица 240 са налични за 331/489 пациенти, които остават в проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цирроза на изходно ниво и 99% (93/94) от пациентите с цирроза на изходно ниво или са нямали промяна, или са имали подобрене на фиброзата (скор за фиброза по Ishak). От 94 пациенти с цирроза на изходно ниво (скор за фиброза по Ishak: 5-6), 26% (24) нямат промяна на скор за фиброза по Ishak и 72% (68) имат регресия на циррозата към седмица 240 с намаляване на скор за фиброза по Ishak с поне 2 точки.

**Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти в седмица 240 в сравнение с изходното ниво**

	Проучване 174-0102 (HBeAg-негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg-позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 250 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 125 <sup>c</sup>	Тенофовир дизопроксил 245 mg n = 176 <sup>b</sup>	Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n = 90 <sup>c</sup>
Хистологичен отговор <sup>a, b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Популацията, използвана за анализ на хистология, включва само пациенти с налични данни за чернодробна биопсия (липсващи = изключени) към седмица 240. Отговорът след добавяне на емтрицитабин се изключва (общо 17 участници в двете проучвания).

<sup>b</sup> Подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на скората за фиброза по Knodell.

<sup>b</sup> 48 седмици на двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последвани от 192 седмици отворен прием.

<sup>c</sup> 48 седмици на двойносляп прием на адефовир дипивоксил, последвани от 192 седмици отворен прием на тенофовир дизопроксил.

*Опит при пациенти с коинфекция с HIV и предходно лечение с ламивудин*

В едно рандомизирано, 48-седмично, двойносляпо, контролирано проучване на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, лекувани преди това с ламивудин (проучване ACTG 5127), средните серумни нива на HBV ДНК на изходно ниво при пациентите, рандомизирани в рамото на тенофовир, са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg се свързва със средна промяна на серумните нива на HBV ДНК от изходно ниво при пациентите, за които има 48-седмични данни, от 5,74 log<sub>10</sub> копия/ml (n = 18). Освен това 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT в седмица 48.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучване GS-US-174-0106) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни възрастни пациенти, които са имали персистираща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1000 копия/ml), докато получават адефовир дипивоксил 10 mg в продължение на повече от 24 седмици. На изходно ниво 57% от пациентите, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, *спрямо* 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, са лекувани преди това с ламивудин. Като цяло в седмица 24 лечението с тенофовир дизопроксил постига резултати при 66% (35/53) от пациентите с HBV ДНК <400 копия/ml (<69 IU/ml) *спрямо* 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,672). Освен това 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, са имали неоткриваеми нива на HBV ДНК (<169 копия/ml [<29 IU/ml]; границата на количествено определяне на Roche Cobas TaqMan HBV теста) *спрямо* 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p = 0,504). Сравненията между групите на лечение след седмица 24 са трудни за тълкуване, тъй като изследователите са имали опцията да усилят лечението до отворен прием на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на съотношението полза/риск на двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV все още са в ход.

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

Проучването GS-US-174-0108 е рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n = 45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n = 45) и ентекавир (n = 22), при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден СРТ-скор 7,2, средни нива на HBV ДНК 5,8 log<sub>10</sub> копия/ml и средни серумни нива на ALT 61 U/l на изходно ниво. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са били лекувани поне 6 месеца преди това с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са били лекувани преди това с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил, на изходно ниво. Съвместните първични крайни точки на безопасност са прекратяване поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни нива на фосфати < 2 mg/dl.

При пациенти с СРТ скор  $\leq 9$ , 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml след 48-седмично лечение.

Като цяло данните от това проучване са прекалено ограничени, за да се направят някакви определени заключения за сравнението на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил *спрямо* тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

**Таблица 7: Параметри на безопасност и ефикасност при декомпенсирани пациенти в седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n = 22
Непоносимост (перманентно прекратяване на проучваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на серумните нива на креатинин с $\geq 0,5$ mg/dl от изходно ниво или потвърдени серумни нива на фосфати <2 mg/dl n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV ДНК n (%) <400 копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормални нива на ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Понижаване с $\geq 2$ точки на СРТ от изходно ниво n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна на оценката на СРТ от изходно ниво	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна на оценката MELD от изходно ниво	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 0,622,

<sup>b</sup> p-стойност, сравняваща рамената с комбиниран прием на тенофовир *спрямо* рамото на ентекавир = 1,000.

#### *Опит по-дълъг от 48 седмици в проучване GS-US-174-0108*

С помощта на анализ на незавършилите/преминалите= неуспех се установява, че 50% (21/42) от участниците, получаващи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, получаващи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, получаващи ентекавир, постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 168.

#### *Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV в продължение на 240 седмици (проучване GS-US-174-0121)*

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни пациенти (n = 280) с компенсирано чернодробно заболяване, виремия (HBV ДНК  $\geq 1000$  IU/ml) и генотипни доказателства за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са рандомизирани съответно в рамо на лечение с тенофовир дизопроксил и емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Демографските характеристики на изходно ниво са сходни между двете рамена на лечение: На изходно ниво 52,5% от участниците са HBeAg-негативни, 47,5% са HBeAg-позитивни, средното ниво на HBV ДНК е  $6,5 \log_{10}$  копия/ml и средното ниво на ALT е съответно 79 U/l.

След 240-седмично лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на тенофовир дизопроксил, са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на нивата на ALT. След 240-седмично лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил 115 от 139 участници (83%) са имали ниво на HBV ДНК <400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на нивата на ALT. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, ртI 16 от 65 участници (25%) се установява липса на HBeAg и при 8 от 65 участници (12%) има анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Сред HBeAg-позитивните участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) има липса на HBeAg и при 7 от 68 участници (10%) се установява анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При двама участници, рандомизирани на тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg към седмица 240, но без анти-HBs сероконверсия. При петима участници, рандомизирани на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, има липса на HBsAg, като при 2 от тези 5 участници се установява анти-HBs сероконверсия.

#### *Клинична резистентност*

Четиристотин двадесет и шест HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с тенофовир дизопроксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Двеста и петнадесет HBeAg-негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg-позитивни (GS-US-174-0103, n = 90) пациенти, първоначално рандомизирани за двойно-сляпо лечение с адефовир дипивоксил и след това преминали към отворено лечение с тенофовир дизопроксил, са оценени за генотипни промени в HBV полимеразата от изходно ниво. Генотипните оценки, направени на всички пациенти с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) и 384 (n = 2) на монотерапия с тенофовир дизопроксил, показват, че не се развиват мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0108 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 168 седмици. Генотипни данни от сдвоени данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 6/8 пациенти с нива на

HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48. В тези изолати не се идентифицират замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. Генотипен анализ е проведен за 5 участници в рамките на тенофовир дизопроксил след седмица 48. При никой от участниците не са открити замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със субституции, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво получават тенофовир дизопроксил в продължение на до 240 седмици. Кумулативно има 4 пациенти с виремичен епизод (HBV ДНК >400 копия/ml) в последната времева точка на TDF. Сред тях редица сдвоени данни за последователност от HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението са налични за 2 от 4 пациенти. В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин, на изходно ниво) първоначално получават заслепен тенофовир дизопроксил в продължение на до 72 седмици, след което 51/52 пациенти преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 48 (n = 6), седмица 72 (n = 5), седмица 96 (n = 4), седмица 144 (n = 2) и седмица 192 (n = 3). Петдесет и четири пациенти (включително 2 пациенти с мутации, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално получават заслепен плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти продължават с тенофовир дизопроксил (PLB-TDF група). Генотипни оценки са проведени на всички пациенти в рамките на тази група с нива на HBV ДНК >400 копия/ml в седмица 96 (n = 17), седмица 144 (n = 7) и седмица 192 (n = 8). В тези изолати не се идентифицират субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

#### Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир

дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4 %). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-скорвете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

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

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

При проучването GS-US-104-0352 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 седмици).

*Хроничен хепатит В:* В проучване GS-US-174-0115 106 HBeAg-негативни и HBeAg-позитивни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична HBV инфекция [HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, повишени серумни нива на ALT ( $\geq 2 \times$  ULN) или анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] се лекуват с тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 52) или плацебо (n = 54) в продължение на 72 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали схеми на база интерферон (>6 месеца преди скрининга) или всякаква друга перорална анти-HBV нуклеозидна/нуклеотидна терапия без тенофовир дизопроксил (>16 седмици преди скрининга). В седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и четири процента (26/35) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на нивата на ALT в седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 20) и лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти (n = 32), включително пациентите с



резистентност към ламивудин (n = 6). Деветдесет и пет процента от нелекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти, 84% от лекуваните с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти и 83% от пациентите с резистентност към ламивудин постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 72. Тридесет и един от 32 лекувани с нуклеозиди/нуклеотиди пациенти са били лекувани преди това с ламивудин. В седмица 72, 96% (27/28) от имуноактивните пациенти (HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, серумни нива на ALT  $> 1,5 \times$  ULN) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали нива на HBV ДНК <400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имуноактивните пациенти в групата на тенофовир дизопроксил са имали нормални нива на ALT в седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72-седмично заслепено рандомизирано лечение всеки участник може да премине към отворено лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 вирусологична супресия се поддържа за тези, които получават двойносляп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 86,5% (45/52) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Сред участниците, които получават плацебо по време на двойно-слепия период, делът на участниците с нива на HBV ДНК <400 копия/ml рязко нараства след като започнат лечение с отворен TDF (PLB-TDF група): 74,1% (40/54) от участниците в групата PLB-TDF имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml в седмица 192. Делът на участниците с нормализиране на нивата на ALT в седмица 192 в групата TDF-TDF е 75,8% (25/33) сред тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, и 100,0% (2 от 2 участници) сред тези, които са HBeAg-негативни на изходно ниво. Подобен процент участници в групите TDF-TDF и PLB-TDF (съответно 37,5% и 41,7%) имат анти-HBe сероконверсия до седмица 192.

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0115 са обобщени в Таблица 8:

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Най-малко 6% намаляване на КМП на лумбалните прешлени <sup>б</sup>	NA	NA	1,9% (1 участник)	0%	3,8% (2 участници)	3,7% (2 участници)
Най-малко 6% намаляване на КМП на цялото тяло <sup>б</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Z-скорове за КМП не са коригирани за ръст и телло

<sup>б</sup> Първична крайна точка на безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК >10<sup>5</sup> копия/ml (~4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) и ALT >1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (416%), с по-ниска и сходна честота на генотип А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипи А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

След най-малко 48 седмици заслепено, рандомизирано лечение всеки участник може да премине към открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 48 вирусологична супресия се поддържа при тези, които получават двойнослеп прием на тенофовир дизопроксил, последван от отворен прием на тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група): 83,3% (50/60) от участниците в групата TDF-TDF имат нива на HBV ДНК

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

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

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

	Изходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%

	Исходно ниво		Седмица 48		Седмица 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Няма допълнителни участници с  $\geq 4\%$  намаляване на КМП след седмица 48

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водо-разтворим естер, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдеhid.

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

### Пол

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

### Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

### Педиатрична популация

*HIV-1*: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса  $\geq 35$  kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 2 до < 12 години (вж. таблица 10 по-долу). Експозицията на тенофовир, постигната при тези педиатрични пациенти, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза от 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

**Таблица 10: Средни ( $\pm$  SD) фармакокинетични параметри за тенофовир по възрастови групи при деца и юноши**

Доза и форма	245 mg филмирани таблетки 12 до < 18 години (n=8)	6,5 mg/kg гранули 2 до < 12 години (n=23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Хроничен хепатит В*: Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV юноши (на възраст от 12 до <18 години), получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при възрастни, получаващи веднъж дневно дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца под 2 годишна възраст.

### Бъбречно увреждане

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

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

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

### Чернодробно увреждане

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

### Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции ≥ 5-пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40-пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редуция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за перипостанатална токсичност при токсични за майката дози.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Прежелатинизирано нишесте

#### *Филмово покритие*

Глицерол триацетат (E1518)  
Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/008  
EU/1/01/200/009

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

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 14 декември 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 245 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 156 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлосини филмирани таблетки с бадемвидна форма, с размери 16,8 mm x 10,3 mm с вдлъбнати релефни означения „GILEAD“ и „4331“ от едната страна, а на другата - „300“.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Инфекция с HIV-1*

Филмираните таблетки Viread 245 mg, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1.

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

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

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

#### *Инфекция с хепатит В*

Филмираните таблетки Viread 245 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:

- компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).
- доказано резистентен към ламивудин вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).

- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Филмираните таблетки Viread 245 mg са показани за лечение на хроничен хепатит В при юноши на възраст от 12 до < 18 години с:

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

### Дозировка

#### *HIV-1 и хроничен хепатит В*

*Възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години и тегло  $\geq 35$  kg:*

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

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

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

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

### Продължителност на терапията при възрастни и юноши с хроничен хепатит В

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

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

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

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

#### *Педиатрична популация*

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

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

#### *Пропуснатата доза*

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

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

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

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

##### *Бъбречно увреждане*

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

#### Възрастни

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова при възрастни пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Приложението на Viread 33 mg/g гранули за осигуряване на намалена дневна доза тенофовир дизопроксил се препоръчва при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти на хемодиализа. Моля направете справка с кратката характеристика на продукта Viread 33 mg/g гранули.

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

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

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

При пациенти, които не са способни да приемат тенофовир дизопроксил като гранули, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки. Прилагането на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва въз основа на моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при HIV-отрицателни и неинфектирани с

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

*Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа*  
При пациенти, които не са способни да приемат тенофовир дизопроксил като гранули и за които липсва алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки, както следва:

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

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

Тези адаптирания на интервала на прилагане не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият интервал на прилагане на 245 mg филмирани таблетки не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

\* Общо, прилагането е веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всеки с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

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

#### Педиатрична популация

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

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

#### Начин на приложение

Таблетките Viread трябва да се приемат веднъж дневно перорално с храна.

Тенофовир дизопроксил се предлага като гранули за пациенти със затруднения в преглъщането на филмирани таблетки. По изключение, обаче, филмираните таблетки Viread 245 mg може да се приложат след разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общо

На всички инфектирани с HBV пациенти трябва да се предлага изследване на антитела за HIV преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

### *Хепатит В*

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

### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

### Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение спрямо бъбречната функция*

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

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на тенофовир дизопроксил по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

#### *Възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа*

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова тенофовир дизопроксил трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и при пациенти, при които се налага хемодиализа. При липса на алтернативно лечение интервалът на прилагане трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Ефекти върху костите*

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

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти (вж. точка 4.8 и 5.1). Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

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

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

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

#### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение по отношение на бъбречната функция*

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

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Ефекти върху костите*

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

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

#### Чернодробно заболяване

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

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат скор по Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. При тези пациенти рискът за сериозни чернодробни или

бъбречни нежелани реакции може да е по-голям. Затова при тази популация пациенти хепатобилиарните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно.

#### *Екзацербация на хепатита*

*Кризи по време на лечението:* Спонтанните екзацербации на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на серумните нива на ALT при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на серумните нива на ALT обикновено не се съпровожда с повишаване на серумните концентрации на билирубин или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

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

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

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

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

#### Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на ХИВ, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните ползи и рискове, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен ХИВ протеазен инхибитор (например атазанавир или дарунавир) трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат тенофовир дизопроксил заедно с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и усилен ХИВ протеазен инхибитор трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.



### Тегло и метаболитни параметри

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

### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

### Синдром на имунна реактивация

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

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

### Остеонекроза

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

### Старческа възраст

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

### Помощни вещества

Филмираните таблетки Viread 245 mg съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

##### Не се препоръчва едновременно приложение

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

Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

##### *Диданозин*

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

##### *Лекарствени продукти с бъбречна елиминация*

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

##### Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

**Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>НИОТ</b>		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции.</p> <p>Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на втреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин.</p> <p>Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ентекавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)</b>		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑65% C<sub>max</sub>: ↑61% C<sub>min</sub>: ↑115%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑142% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑39% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/ Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Велпатасвир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↑40% C <sub>max</sub> : ↑44% C <sub>min</sub> : ↑84%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дозопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксил апревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксил апревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

<sup>2</sup> Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

<sup>3</sup> Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

#### Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

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

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

## Кърмене

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

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

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

*Клинични проучвания при HIV-1:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HIV-1 е базирана на опита от две проучвания при 653 пациенти с предварително лечение, получаващи тенофовир дизопроксил (n=443) или плацебо (n=210) в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в продължение на 24 седмици, както и на двойносляпо контролирано сравнително проучване, при което 600 пациенти без



предварително лечение са били лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани сравнителни проучвания, при които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215) в продължение на 48 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции при продължаване на лечението до 384 седмици съответстват на профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително  $-4,9 \text{ ml/min}$  (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) или  $-3,9 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (като се използва уравнението за модифициране на диетата при бъбречни заболявания [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) след първите 4 седмици лечение, скоростта на годишно намаляване след изходно ниво на бъбречната функция, съобщавано за пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било  $-1,41 \text{ ml/min}$  на година (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) и  $-0,74 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  на година (като се използва уравнението за MDRD).

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

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

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

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

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

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) или редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

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

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
Чести:	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	намалена костната минерална плътност <sup>3</sup>
Нечести:	рабдомиолиза <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения
Чести:	умора

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

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

<sup>3</sup> Честотата на тази нежелана реакция е изчислена въз основа на данните за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

#### *Бъбречно увреждане*

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

### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

### *HIV-1:*

#### *Метаболитни параметри*

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

#### *Синдром на имунна реактивация*

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

#### *Остеонекроза*

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

### *Хепатит В:*

#### *Екзацербации на хепатита по време на лечението*

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

#### *Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението*

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

### Педиатрична популация

#### *HIV-1*

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

Има съобщения за намаляване на КМП при педиатрични пациенти. При инфектирани с HIV-1 юноши КМП Z-скорове, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо. При инфектирани с HIV-1 деца КМП Z-скорове, наблюдавани при участници, които са преминали на лечение с

тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, които са продължили лечебната схема, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точка 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните от рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които са получавали лечение с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици и рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до <12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на лечение с тенофовир дизопроксил са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точки 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

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

#### Други специални популации

##### *Старческа възраст*

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

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

## Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил фумарат представлява фумаратна сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В последствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$  тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

#### *Данни, отнасящи се до HIV*

*Антивирусна активност срещу HIV in vitro:* Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране ( $EC_{50}$ ) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1<sub>IIIb</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в линии на лимфоидни клетки и 1,1  $\mu\text{mol/l}$  срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, E, F, G и О и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с  $EC_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/mm<sup>3</sup>, средната плазмена

HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 log<sub>10</sub> копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори и 48 % са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (log<sub>10</sub>) спрямо изходно ниво (DAVG<sub>24</sub>), е била -0,03 log<sub>10</sub> копия/ml и -0,61 log<sub>10</sub> копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (p<0,0001). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG<sub>24</sub>), (+13 клетки/mm<sup>3</sup> за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу -11 клетки/mm<sup>3</sup> за плацебо, p=0,0008). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG<sub>48</sub> е бил -0,57 log<sub>10</sub> копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било 4,91 log<sub>10</sub> копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

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

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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

### *Данни, отнасящи се до HBV*

*In vitro* антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в интервала 0,14 до 1,5 µmol/l, със стойности за CC<sub>50</sub> (50 % цитотоксична концентрация) > 100 µmol/l.

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

### Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при компенсирани и декомпенсирани заболяване се базира на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват пациенти без предварително лечение, предварително лекувани с ламивудин, предварително лекувани с адефовир дипивоксил, както и пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Установена е полза и на база хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

### *Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48-та седмица (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойнослепи проучвания от фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, са представени в Таблица 3 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са HBeAg негативни и HBeAb позитивни.

И при двете проучвания тенофовир дизопроксил има значително превъзходство в сравнение с адефовир дипивоксил по отношение на основната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано и със значително по-голям дял на пациенти с HBV ДНК < 400 копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечебни схеми са дали сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза) на седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

При проучването GS-US-174-0103 делът на пациентите с нормализиране на нивата на ALT и постигнали липса на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил е бил значително по-голям отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 3 по-долу).

**Таблица 3: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни и HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250	Адефовир дипивоксил 10 mg n=125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176	Адефовир дипивоксил 10 mg n=90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b>				
Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Медиана на понижение на нивата на HBV ДНК спрямо изходните<sup>b</sup></b> (log <sub>10</sub> копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>†</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия	n/a	n/a	22/21	18/18
Липса на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05.

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

<sup>b</sup> Подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

<sup>b</sup> Медианата на промяна спрямо изходните нива на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните нива за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста.

<sup>†</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

n/a = неприложимо.

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

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n=51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n=375) и при пациентите с нормални изходни нива на ALT (n=21) и абнормни изходни нива на ALT (n=405). 49 от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна терапия са лекувани с ламивудин. При 73 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и 88 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни нива на ALT и при 88 % от пациентите с абнормни изходни нива на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

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

При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 след 48 седмици двойносляпо лечение (или тенофовир дизопроксил 245 mg или адефовир дипивоксил 10 mg) пациентите са преминали без прекъсване на лечението към отворено лечение с тенофовир дизопроксил. При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77 % и 61 % от пациентите са



продължили проучването до 384-тата седмица. През 96-тата, 144-тата, 192-тата, 240-тата, 288-та и 384-тата седмица вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили с продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблици 4 и 5 по-долу).

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

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>ж</sup>	240 <sup>и</sup>	288 <sup>л</sup>	384 <sup>о</sup>	96 <sup>в</sup>	144 <sup>с</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>й</sup>	288 <sup>м</sup>	384 <sup>п</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>г</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/серо- конверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg/серо- конверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>и</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>к</sup>	1/1 <sup>и</sup>	1/1 <sup>и</sup>

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

<sup>b</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

<sup>в</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>г</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

<sup>д</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

<sup>е</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

<sup>з</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>и</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

<sup>й</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>к</sup> Един пациент от тази група става HBsAg отрицателен за първи път при визитата през 240-тата седмица и е продължил участието си в проучването към момента на заключване на базата данни. Липсата на HBsAg при този участник е потвърдена при следващата визита.

<sup>л</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

<sup>м</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>н</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (КМ-тенофовир дизопроксил).

<sup>о</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

<sup>п</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.

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

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>z</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>ii</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>n</sup>
<b>HBeAg ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>f</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b>												
Липса на HBeAg/серо- конверсия	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Липса на HBsAg/серо- конверсия	5/ 4	8/ 6 <sup>ж</sup>	11/ 8 <sup>ж</sup>	11/ 8 <sup>л</sup>	12/ 8 <sup>л</sup>	15/ 12 <sup>л</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>ж</sup>	8/ 7 <sup>ж</sup>	10/ 10 <sup>л</sup>	11/10 <sup>л</sup>	13/ 11 <sup>л</sup>

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

<sup>b</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

<sup>в</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>г</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

<sup>д</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

<sup>е</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>ж</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, включително данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-ITT).

<sup>з</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

<sup>и</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

<sup>k</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>л</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-тенофовир дизопроксил).

<sup>m</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

<sup>n</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>o</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

<sup>p</sup> 48 седмици двойнослепо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

**Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg негативни и HBeAg положителни участници през седмица 240 в сравнение с изходния момент**

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250 <sup>a</sup>	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125 <sup>c</sup>	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176 <sup>b</sup>	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90 <sup>c</sup>
Хистологичен отговор <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

<sup>b</sup> Подобрене на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение.

<sup>d</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

При едно 48-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване АСТG 5127) средните изходни нива на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n=27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в серумните нива на HBV ДНК спрямо изходните от -5,74 log<sub>10</sub> копия/ml при пациентите, за които е имало данни през 48-та седмица (n=18). Допълнително 61 % от пациентите са имали нормални нива на ALT през 48-ма седмица.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1 000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57 % от пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,672). Освен това, при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]); границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,504). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

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

Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n=45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n=45) и ентекавир (n=22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден изходен СРТ-скор от 7,2, средна изходна HBV ДНК 5,8 log<sub>10</sub> копия/ml и средно изходно серумно ниво на ALT 61 U/l. Четиридесет и два процента

(19/45) от пациентите са имали поне 6 месеца предварително лечение с ламивудин, 20 % (9/45) от пациентите са имали предварително лечение с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20 %) са имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Копървичните крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни фосфати  $< 2$  mg/dl.

При пациенти с СРТ-скорове  $\leq 9$  при 74 % (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и при 94 % (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил е постигнато ниво на HBV DNA  $< 400$  копия/ml след 48 седмици лечение.

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

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

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n=22
<b>Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Потвърдено повишаване на серумния креатинин с <math>\geq 0,5</math> mg/dl в сравнение с изходните нива или потвърдени серумни фосфати <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV ДНК n (%)</b> $< 400$ копия/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b> Нормална ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> точки намаляване на СРТ в сравнение с изходните стойности</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Средна промяна в сравнение с изходния СРТ-скор</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Средна промяна в сравнение с изходния MELD-скор</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> р-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 0,622,

<sup>b</sup> р-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 1,000

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

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

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на едно рандомизирано двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280) с компенсирано чернодробно заболяване, вiremия (HBV ДНК  $\geq$  1 000 IU/ml) и генотипни данни за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима пациенти са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в рамото на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Изходните демографски характеристики са били сходни между двете групи на лечение: На изходно ниво 52,5 % от участниците са били HBeAg негативни, 47,5 % са били HBeAg позитивни, средното ниво на HBV ДНК е било 6,5 log<sub>10</sub> копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/l.

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

#### *Клинична резистентност*

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните нива са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

При проучването GS-US-174-0108, 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 168 седмици. Налични са сдвоени

генотипни данни за HBV изолати от изходния момент и по време на лечението за 6/8 пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml на седмица 48. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. За 5 участници в рамото на лечение с тенофовир дизопроксил след седмица 48 е направен генотипен анализ. При никой от участниците не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

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

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

#### Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на

нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4 %). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-скоровете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

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

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

При проучването GS-US-104-0352 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 седмици).

*Хроничен хепатит В:* При проучването GS-US-174-0115 106 HBeAg негативни и HBeAg положителни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, повишени серумни нива на ALT ( $\geq 2$  x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88 % (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74 % (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в

сравнение с 31 % (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95 % от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83 % от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72 96 % (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, серумна ALT > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормална ALT през седмица 72 в сравнение с 34 % (11/32) в групата на плацебо.

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

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

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	Тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил	Тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил	Тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	НП	НП	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)



	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	Тенофовир дизопроксил- тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопрокс ил	Тенофовир дизопроксил -тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопрокс ил	Тенофовир дизопроксил -тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопроксил
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	НП	НП	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Най-малко 6 % намаляване на КМП на лумбалните прешлени <sup>b</sup>	НП	НП	1,9 % (1 участник)	0 %	3,8 % (2 участници)	3,7 % (2 участници)
Най-малко 6 % намаляване на КМП на цялото тяло <sup>b</sup>	НП	НП	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	НП	НП	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	НП	НП	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

НП = неприложимо

<sup>a</sup> Z-скорове за КМП не са коригирани за ръст и телло

<sup>b</sup> Първична крайна точка за безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК >10<sup>5</sup> копия/ml (~4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) и ALT >1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.

Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при нелекуваните и лекуваните участници, като 76% (38/50) от нелекуваните и 80% (8/10) от лекуваните преди това участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (416%), с по-ниска и сходна честота на

генотип А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипите А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

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

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

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

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

Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Няма допълнителни участници с  $\geq 4\%$  намаляване на КМП след седмица 48

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водоразтворим естер, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдеhid.

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

### Възраст

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

### Пол

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

### Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

### Педиатрична популация

*HIV-1*: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса  $\geq 35$  kg. Средните ( $\pm$  SD)  $C_{\text{max}}$  и  $AUC_{\text{tau}}$  са съответно  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  и  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Експозицията на тенофовир, постигната при пациенти в юношеска възраст, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

*Хроничен хепатит В*: Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години), приемащи перорално дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно

тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

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

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след прилагане на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 възрастни пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - *creatinine clearance*) (нормална бъбречна функция при CrCl > 80 ml/min; леко увреждане при CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане при CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане при CrCl = 10-29 ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) ng•h/ml при участници с CrCl > 80 ml/min съответно до 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml и 15 985 (45 %) ng•h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен интервал на прилагане) при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да доведат до по-високи пикови плазмени концентрации и по-ниски нива на C<sub>min</sub> при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е известно клиничното значение на тези факти.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) (CrCl < 10 ml/min), при които се налага хемодиализа, концентрациите на тенофовир значително се повишават между отделните диализи, достигайки средна C<sub>max</sub> от 1 032 ng/ml и средна AUC<sub>0-48h</sub> от 42 857 ng•h/ml в рамките на 48 часа.

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

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

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеоомалация (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции  $\geq 5$ -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение ( $\geq 40$ -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Ядро на таблетката*

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Прежелатинизирано нишесте

#### *Филмово покритие*

Глицерол триацетат (E1518)  
Хипромелоза (E464)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E171)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/001  
EU/1/01/200/002

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

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 14 декември 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 33 mg/g гранули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мерителна лъжичка доставя един грам гранули, които съдържат 33 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

### Помощно вещество с известно действие

Един грам гранули съдържа 622 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели обвити гранули с маскиран вкус.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Инфекция с HIV-1*

Гранули Viread 33 mg/g, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани за лечение на инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 6 години и над 6 години, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност и при които твърдата лекарствена форма не е подходяща.

Гранули Viread 33 mg/g, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, са показани също и за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща.

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

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

#### *Инфекция с хепатит В*

Гранули Viread 33 mg/g са показани за лечение на хроничен хепатит В при възрастни, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща, с:

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



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

Гранули Viread 33 mg/g са показани също и за лечение на хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години, при които твърдата лекарствена форма не е подходяща, с:

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

### Дозировка

#### *HIV-1 и хроничен хепатит В*

*Възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години и с тегло  $\geq 35$  kg:*

Препоръчителната доза Viread за лечение на HIV или лечение на хроничен хепатит В е 245 mg, еквивалентни на 7,5 мерителни лъжички гранули, приети веднъж дневно перорално с храна.

Viread се предлага и под формата на филмирани таблетки от 245 mg за лечение на инфекция с HIV-1 и хроничен хепатит В при възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години и с тегло  $\geq 35$  kg.

*Деца на възраст от 2 до < 12 години:*

Препоръчителната доза е 6,5 mg тенофовир дизопроксил на килограм телесно тегло, приета веднъж дневно с храна. Вижте Таблица 1.

Има ограничени клинични данни за употребата на дозата 6,5 mg/kg гранули. Затова е необходимо внимателно проследяване на ефикасността и безопасността.

**Таблица 1: Дозировка за деца на възраст от 2 до < 12 години**

Телесно тегло (kg)	Веднъж дневно Мерителни лъжички гранули	Обща доза (mg) тенофовир дизопроксил
10 до < 12	2	65
12 до < 14	2,5	82
14 до < 17	3	98
17 до < 19	3,5	114
19 до < 22	4	131
22 до < 24	4,5	147
24 до < 27	5	163
27 до < 29	5,5	180
29 до < 32	6	196
32 до < 34	6,5	212
34 до < 35	7	229
$\geq 35$	7,5	245

Viread се предлага и като филмирани таблетки от 123 mg, 163 mg, 204 mg за лечението на инфекция с HIV-1 и хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от

6 до < 12 години, чието тегло е  $\geq 17$  и < 35 kg, за които твърдата лекарствена форма е подходяща. Моля направете справка с кратките характеристики на продукта за тези лекарствени продукти.

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

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

#### Продължителност на терапията при възрастни и педиатрични пациенти с хроничен хепатит В

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

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

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

#### *Пропуснатата доза*

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

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

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

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

### Бъбречно увреждане

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

### Възрастни

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова при възрастни пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се препоръчва адаптиране на дозата, като се използва тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули.

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

Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят еднократното дневно прилагане на 245 mg тенофовир дизопроксил, еквивалентни на 7,5 мерителни лъжички гранули при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Адаптирането на дневната доза тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули се препоръчва при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-49 ml/min) или тежко (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречно увреждане, въз основа на моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при HIV-отрицателни и неинфектирани с HBV участници с различни степени на бъбречно увреждане, вкл. краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ хемодиализа. Тези моделирани данни за фармакокинетиката не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Препоръчва се прилагане на 132 mg (4 мерителни лъжички) тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули веднъж дневно.

### *Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа*

За пациенти с креатининов клирънс 20-29 ml/min: Препоръчва се прилагане на 65 mg (2 мерителни лъжички) тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули веднъж дневно.

За пациенти с креатининов клирънс 10-19 ml/min: Препоръчва се прилагане на 33 mg (1 мерителна лъжичка) тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули веднъж дневно.

Пациенти на хемодиализа: 16,5 mg (0,5 мерителни лъжички) тенофовир дизопроксил 33 mg/g гранули може да се прилага след приключване на всяка 4-часова хемодиализна сесия.

Тези адаптирания на дозата не са потвърдени от клинични проучвания. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

### Педиатрични пациенти

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

### *Чернодробно увреждане*

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Начин на приложение

Гранули Viread трябва да се отмерват с приложената мерителна лъжичка. Една равна лъжичка доставя 1 g гранули, които съдържат 33 mg тенофовир дизопроксил. Гранули Viread трябва да се смесят в съд с малко количество мека храна, която не трябва да се дъвче, например кисело мляко, ябълково пюре или бебешка храна. Необходима е една супена лъжица (15 ml) мека храна за една мерителна лъжичка гранули. Цялата смес трябва да се погълне незабавно. Гранули Viread не трябва да се смесват с течности.

Viread трябва да се приема веднъж дневно перорално с храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общо

На всички инфектирани с HBV пациенти трябва да се предлага изследване на антитела за HIV преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

#### Хепатит В

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

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

#### Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

#### Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

##### Ефекти върху бъбреците

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

##### Проследяване на бъбречната функция

Препоръчва се изчисляване на креатининовия клирънс при всички пациенти преди започване на терапията с тенофовир дизопроксил и също така следене на бъбречната функция

(креатининов клирънс и серумни фосфати) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с риск от бъбречно увреждане се изисква по-често следене на бъбречната функция.

#### *Поведение спрямо бъбречната функция*

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

#### *Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*

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

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

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

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

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на тенофовир дизопроксил по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при възрастни пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс  $< 80 \text{ ml/min}$ ).

*Възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа*

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова тенофовир дизопроксил трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) дневната доза трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Ефекти върху костите*

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

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти (вж. точка 4.8 и 5.1). Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

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

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

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

#### Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

#### *Ефекти върху бъбреците*

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

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Поведение по отношение на бъбречната функция*

Ако е потвърдено, че серумните фосфати са < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) при педиатрични пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се проведе консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в

случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

*Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност*  
Важат същите препоръки, както при възрастни (вж. по-горе).

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Ефекти върху костите*

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

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

#### Чернодробно заболяване

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

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат скор по Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. При тези пациенти рискът за сериозни чернодробни или бъбречни нежелани реакции може да е по-голям. Затова при тази популация пациенти хепатобилиарните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно.

#### *Екзацербация на хепатита*

*Кризи по време на лечението:* Спонтанните екзацербации на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на серумните нива на ALT при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на серумните нива на ALT обикновено не се съпровожда с повишаване на серумните концентрации на билирубин или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

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

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

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

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

#### Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на ХИВ, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните ползи и рискове, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен ХИВ протеазен инхибитор (например атазанавир или дарунавир) трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат тенофовир дизопроксил заедно с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и усилен ХИВ протеазен инхибитор трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

#### Тегло и метаболитни параметри

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

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични



патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение, ако е необходимо.

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

#### Остеонекроза

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

#### Старческа възраст

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

Гранули Viread съдържат манитол, който може да има леко слабително действие.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

#### Не се препоръчва едновременно приложение

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

Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

#### *Диданозин*

Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 2).

#### *Лекарствени продукти с бъбречна елиминация*

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

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил.

#### Други взаимодействия

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти, са изброени в Таблица 2 по-долу (увеличаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“ и един път дневно с „q.d.“).

**Таблица 2: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Протеазни инхибитори</b>		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>НИОТ</b>		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).</p> <p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции.</p> <p>Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на втретклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин.</p> <p>Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.</p>
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ентекавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<b>Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)</b>		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑65% C<sub>max</sub>: ↑61% C<sub>min</sub>: ↑115%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑142% C<sub>max</sub>: ↑55% C<sub>min</sub>: ↑301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>



Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Велпатасвир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↑ 63%  Лопинавир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ритонавир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 42% C <sub>min</sub> : ↔	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.  Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Велпатасвир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ралтегравир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21%  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↑ 46% C <sub>min</sub> : ↑ 70%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дозопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксил апревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксил апревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир (400 mg q.d.)+ Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Емтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.

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

<sup>2</sup> Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

<sup>3</sup> Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

#### Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

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

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

## Кърмене

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

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

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции за тенофовир дизопроксил е базирана на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Всички нежелани реакции са представени в Таблица 3.

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

(n=299) или ставудин (n=301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

*Клинични проучвания при хепатит В:* Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани сравнителни проучвания, при които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215) в продължение на 48 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции при продължаване на лечението до 384 седмици съответстват на профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително  $-4,9 \text{ ml/min}$  (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) или  $-3,9 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (като се използва уравнението за модифициране на диетата при бъбречни заболявания [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) след първите 4 седмици лечение, скоростта на годишно намаляване след изходно ниво на бъбречната функция, съобщавано за пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било  $-1,41 \text{ ml/min}$  на година (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) и  $-0,74 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  на година (като се използва уравнението за MDRD).

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

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

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

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

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

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) или редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).



**Таблица 3: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит**

Честота	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия <sup>1</sup>
Нечести:	хипокалиемия <sup>1</sup>
Редки:	лактатна ацидоза
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	замаяност
Чести:	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите
Редки:	чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	намалена костната минерална плътност <sup>3</sup>
Нечести:	рабдомиолиза <sup>1</sup> , мускулна слабост <sup>1</sup>
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) <sup>1, 2</sup> , миопатия <sup>1</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	повишено ниво на креатинина, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вкл. синдром на Fanconi)
Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) <sup>2</sup> , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения
Чести:	умора

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

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

<sup>3</sup> Честотата на тази нежелана реакция е изчислена въз основа на данните за безопасност, получени от различни клинични проучвания с TDF при инфектирани с HBV пациенти. Вижте също точки 4.4 и 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *HIV-1 и хепатит В:*

#### *Бъбречно увреждане*

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

### *Лактатна ацидоза*

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

### *HIV-1:*

#### *Метаболитни параметри*

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

#### *Синдром на имунна реактивация*

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

#### *Остеонекроза*

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

### *Хепатит В:*

#### *Екзацербации на хепатита по време на лечението*

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

#### *Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението*

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

### Педиатрична популация

#### *HIV-1*

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

Има съобщения за намаляване на КМП при педиатрични пациенти. При инфектирани с HIV-1 юноши КМП Z-скорове, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо. При инфектирани с HIV-1 деца КМП Z-скорове, наблюдавани при участници, които са преминали на лечение с

тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, които са продължили лечебната схема, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точка 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. От тях при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

#### *Хроничен хепатит В*

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните от рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0115) при 106 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с хроничен хепатит В, които са получавали лечение с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици, и рандомизирано проучване (проучване GS-US-174-0144) при 89 пациенти с хроничен хепатит В (на възраст от 2 до <12 години), получаващи лечение с тенофовир дизопроксил (n = 60) или плацебо (n = 29) в продължение на 48 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на лечение с тенофовир дизопроксил са аналогични с тези, наблюдавани при клинични проучвания с тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точки 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

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

#### Други специални популации

##### *Старческа възраст*

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

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

## Лечение

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е известно, дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Тенофовир дизопроксил представлява сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В последствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните моноклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимеризи  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При концентрации до 300  $\mu\text{mol/l}$  тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

#### Данни, отнасящи се до HIV

*Антивирусна активност срещу HIV in vitro*: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране ( $EC_{50}$ ) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1<sub>IIIB</sub> е 1-6  $\mu\text{mol/l}$  в линии на лимфоидни клетки и 1,1  $\mu\text{mol/l}$  срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, Е, F, G и О и срещу HIV<sub>BaL</sub> в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с  $EC_{50}$  4,9  $\mu\text{mol/l}$  в МТ-4 клетки.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/mm<sup>3</sup>, средната плазмена

HIV-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 log<sub>10</sub> копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори и 48 % са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (log<sub>10</sub>) спрямо изходно ниво (DAVG<sub>24</sub>), е била -0,03 log<sub>10</sub> копия/ml и -0,61 log<sub>10</sub> копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (p<0,0001). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG<sub>24</sub>), (+13 клетки/mm<sup>3</sup> за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу -11 клетки/mm<sup>3</sup> за плацебо, p=0,0008). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG<sub>48</sub> е бил -0,57 log<sub>10</sub> копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm<sup>3</sup>, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било 4,91 log<sub>10</sub> копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

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

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

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

### *Данни, отнасящи се до HBV*

*In vitro* антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир са в интервала 0,14 до 1,5 µmol/l, със стойности за CC<sub>50</sub> (50 % цитотоксична концентрация) > 100 µmol/l.

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

### Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при компенсирани и декомпенсирани заболяване се базира на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват пациенти без предварително лечение, предварително лекувани с ламивудин, предварително лекувани с адефовир дипивоксил, както и пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Установена е полза и на база хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

### *Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване до 48-та седмица (проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)*

Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойнослепи проучвания от фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил с адефовир дипивоксил при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, са представени в Таблица 4 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са HBeAg негативни и HBeAb позитивни.

И при двете проучвания тенофовир дизопроксил има значително превъзходство в сравнение с адефовир дипивоксил по отношение на основната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано и със значително по-голям дял на пациенти с HBV ДНК < 400 копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечебни схеми са дали сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза) на седмица 48 (вж. Таблица 4 по-долу).

При проучването GS-US-174-0103 делът на пациентите с нормализиране на нивата на ALT и постигнали липса на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил е бил значително по-голям отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 4 по-долу).

**Таблица 4: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни и HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250	Адефовир дипивоксил 10 mg n=125	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176	Адефовир дипивоксил 10 mg n=90
<b>Пълен отговор (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Хистология</b> Хистологичен отговор (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Медиана на понижение на нивата на HBV ДНК спрямо изходните<sup>b</sup></b> (log <sub>10</sub> копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>†</sup>	76	77	68*	54
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/сероконверсия Липса на HBsAg/сероконверсия	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

\* p-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05.

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

<sup>b</sup> Подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

<sup>†</sup> Медианата на промяна спрямо изходните нива на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните нива за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста.

<sup>†</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

n/a = неприложимо.

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

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n=51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n=375) и при пациентите с нормални изходни нива на ALT (n=21) и абнормни изходни нива на ALT (n=405). 49 от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна терапия са лекувани с ламивудин. При 73 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и 88 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни нива на ALT и при 88 % от пациентите с абнормни изходни нива на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

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

При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 след 48 седмици двойнослепо лечение (или тенофовир дизопроксил 245 mg или адефовир дипивоксил 10 mg) пациентите са преминали без прекъсване на лечението към отворено лечение с тенофовир дизопроксил. При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77 % и 61 % от пациентите са

продължили проучването до 384-тата седмица. През 96-тата, 144-тата, 192-рата, 240-тата, 288-та и 384-тата седмица вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили с продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблици 5 и 6 по-долу).

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

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>e</sup>	240 <sup>h</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>z</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>r</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Серология (%)</b> Липса на HBeAg/серо- конверсия	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Липса на HBsAg/серо- конверсия	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

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

<sup>b</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>r</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

<sup>e</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>f</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

<sup>g</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>h</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

<sup>i</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

<sup>l</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

<sup>m</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>n</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (КМ-тенофовир дизопроксил).

<sup>o</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

<sup>p</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

n/a = неприложимо.



**Таблица 6: Параметри на ефикасност при HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на отвореното лечение**

Параметър <sup>a</sup>	Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)											
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90					
Седмица	96 <sup>b</sup>	144 <sup>d</sup>	192 <sup>з</sup>	240 <sup>ii</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>а</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>n</sup>	240 <sup>к</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>n</sup>
<b>HBV ДНК (%)</b> < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Нормализирани нива на ALT <sup>f</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Серология (%)</b>												
Липса на HBeAg/серо- конверсия	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Липса на HBsAg/серо- конверсия	5/ 4	8/ 6 <sup>ж</sup>	11/ 8 <sup>ж</sup>	11/ 8 <sup>л</sup>	12/ 8 <sup>л</sup>	15/ 12 <sup>n</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>ж</sup>	8/ 7 <sup>ж</sup>	10/ 10 <sup>n</sup>	11/ 10 <sup>n</sup>	13/ 11 <sup>n</sup>

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

<sup>b</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

<sup>а</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>f</sup> Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

<sup>d</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>\*</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, включително данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-ITT).

<sup>з</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

<sup>n</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>ii</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

<sup>к</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>n</sup> Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (KM-тенофовир дизопроксил).

<sup>m</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.

<sup>n</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

<sup>o</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.

<sup>n</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Има налични данни от двойки чернодробни биопсии от изходния момент и от седмица 240 за 331/489 пациенти, които са останали в проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 7 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цироза към изходния момент и 99 % (93/94) от пациентите с цироза към изходния момент или са нямали промяна или са имали подобрение по отношение на фиброзата (Ishak скор за фиброза). От 94 пациенти с цироза към изходния момент (Ishak скор за фиброза: 5 - 6) 26 % (24) не са имали промяна в Ishak скор за фиброзата и 72 % (68) са имали регресия на цирозата през седмица 240 със спад на Ishak скор за фиброзата с поне 2 точки.

**Таблица 7: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg негативни и HBeAg положителни участници през седмица 240 в сравнение с изходния момент**

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250 <sup>a</sup>	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125 <sup>c</sup>	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176 <sup>b</sup>	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90 <sup>c</sup>
Хистологичен отговор <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

<sup>b</sup> Подобрене на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

<sup>c</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение.

<sup>d</sup> 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

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

При едно 48-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване АСТG 5127) средните изходни нива на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log<sub>10</sub> копия/ml (n=27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в серумните нива на HBV ДНК спрямо изходните от -5,74 log<sub>10</sub> копия/ml при пациентите, за които е имало данни през 48-та седмица (n=18). Допълнително 61 % от пациентите са имали нормални нива на ALT през 48-ма седмица.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща вирусна репликация (HBV ДНК ≥ 1 000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57 % от пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60 % от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66 % (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69 % (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,672). Освен това, при 55 % (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]); границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60 % (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (p=0,504). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

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

Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n=45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n=45) и ентекавир (n=22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден изходен СРТ-скор от 7,2, средна изходна HBV ДНК 5,8 log<sub>10</sub> копия/ml и средно изходно серумно ниво на ALT 61 U/l. Четиридесет и два процента

(19/45) от пациентите са имали поне 6 месеца предварително лечение с ламивудин, 20 % (9/45) от пациентите са имали предварително лечение с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20 %) са имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Копървичните крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумния креатинин с  $\geq 0,5$  mg/dl или потвърдени серумни фосфати  $< 2$  mg/dl.

При пациенти с СРТ-скорове  $\leq 9$  при 74 % (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и при 94 % (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил е постигнато ниво на HBV DNA  $< 400$  копия/ml след 48 седмици лечение.

Общо, данните, получени от това проучване, са прекалено ограничени, за да се направят окончателни заключения при сравняване на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил срещу тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 8 по-долу).

**Таблица 8: Параметри на безопасността и ефикасността при декомпенсирани пациенти през седмица 48**

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n=22
<b>Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Потвърдено повишаване на серумния креатинин с <math>\geq 0,5</math> mg/dl в сравнение с изходните нива или потвърдени серумни фосфати <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV ДНК n (%)</b> $< 400$ копия/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b> Нормална ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> точки намаляване на СРТ в сравнение с изходните стойности</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Средна промяна в сравнение с изходния СРТ-скор</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Средна промяна в сравнение с изходния MELD-скор</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> р-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 0,622,

<sup>b</sup> р-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 1,000

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

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

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на едно рандомизирано двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280) с компенсирано чернодробно заболяване, вiremия (HBV ДНК  $\geq$  1 000 IU/ml) и генотипни данни за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима пациенти са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в рамото на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Изходните демографски характеристики са били сходни между двете групи на лечение: На изходно ниво 52,5 % от участниците са били HBeAg негативни, 47,5 % са били HBeAg позитивни, средното ниво на HBV ДНК е било 6,5 log<sub>10</sub> копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/l.

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

#### *Клинична резистентност*

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните нива са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

При проучването GS-US-174-0108, 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 168 седмици. Налични са сдвоени

генотипни данни за HBV изолати от изходния момент и по време на лечението за 6/8 пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml на седмица 48. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. За 5 участници в рамото на лечение с тенофовир дизопроксил след седмица 48 е направен генотипен анализ. При никой от участниците не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

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

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

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават заслепен тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти на седмица 48, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. Сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които преминават към отворен прием на тенофовир дизопроксил от заслепен тенофовир дизопроксил (TDF-TDF група) или от плацебо (PLB-TDF група) след най-малко 48 седмици заслепено лечение, са налични за 12 от 16 пациенти на седмица 96, 4 от 6 пациенти на седмица 144 и 4 от 4 пациенти на седмица 192, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмици 48, 96, 144 или 192 не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

#### Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на

нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48 шестима юноши от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4 %). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-скоровете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

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

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

При проучването GS-US-104-0352 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%), експонирани на тенофовир дизопроксил, са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията с тенофовир дизопроксил 331 седмици).

*Хроничен хепатит В:* При проучването GS-US-174-0115 106 HBeAg негативни и HBeAg положителни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, повишени серумни нива на ALT ( $\geq 2$  x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88 % (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74 % (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в

сравнение с 31 % (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95 % от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84 % от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83 % от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72 96 % (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК  $\geq 10^5$  копия/ml, серумна ALT > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0 % (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормална ALT през седмица 72 в сравнение с 34 % (11/32) в групата на плацебо.

След 72 седмици на заслепено рандомизирано лечение, всеки от участниците е можел да премине на открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192.

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

Данните за костната минерална плътност (КМП), получени в проучването GS-US-174-0115, са обобщени в таблица 9:

**Таблица 9: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво, седмица 72 и седмица 192**

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB-тенофовир дизопроксил
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	НП	НП	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопрокс ил	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопрокс ил	Тенофовир дизопроксил - тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопроксил
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Средна (SD) промяна в Z-скора за КМП на цялото тяло спрямо изходното ниво <sup>a</sup>	НП	НП	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Най-малко 6 % намаляване на средната КМП на лумбалните прешлени <sup>b</sup>	НП	НП	1,9 % (1 участник)	0 %	3,8 % (2 участници)	3,7 % (2 участници)
Най-малко 6 % намаляване на средната КМП на цялото тяло <sup>b</sup>	НП	НП	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	НП	НП	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	НП	НП	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

НП = неприложимо

<sup>a</sup> Z-скорове за КМП не са коригирани за ръст и телло

<sup>b</sup> Първична крайна точка за безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици. Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК >10<sup>5</sup> копия/ml (~4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) и ALT >1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.

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



тенофовир дизопроксил е сходен и при участниците, които са HBeAg-негативни, в сравнение с тези, които са HBeAg-позитивни на изходно ниво, като 77% (43/56) HBeAg-позитивни и 75,0% (3/4) HBeAg-негативни участници постигат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48. Разпределението на HBV по генотип на изходно ниво е сходно между групите TDF и плацебо. Повечето участници са или с генотип С (43,8%), или D (416%), с по-ниска и сходна честота на генотипи А и В (6,7% всеки). Само 1 участник, рандомизиран в TDF групата, е с генотип Е на изходно ниво. Като цяло отговорите на лечението с тенофовир дизопроксил са сходни за генотипите А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

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

Данните за костна минерална плътност (КМП) от проучване GS-US-174-0144 са обобщени в Таблица 10:

**Таблица 10: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво, седмица 48 и седмица 192**

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

Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на лумбалните прешлени <sup>a</sup>	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Кумулативна честота $\geq 4\%$ намаляване спрямо изходното ниво на КМП на цялото тяло <sup>a</sup>	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = неприложимо

<sup>a</sup> Няма допълнителни участници с  $\geq 4\%$  намаляване на КМП след седмица 48

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил представлява предлекарство, водоразтворим естерен, който *in vivo* се превръща бързо в тенофовир и формалдеhid.

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез транспортери при хора на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил в интервал на прилагане 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

### Възраст

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

### Пол

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

### Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

### Педиатрична популация

*HIV-1*: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесно тегло  $\geq 35$  kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 2 до < 12 години (вж. Таблица 11 по-долу). Експозицията на тенофовир, постигната при тези педиатрични пациенти, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза от 245 mg, е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

**Таблица 11: Средни ( $\pm$  SD) фармакокинетични параметри за тенофовир по възрастови групи при педиатрични пациенти**

Доза и форма	245 mg филмирани таблетки 12 до < 18 години (n=8)	6,5 mg/kg гранули 2 до < 12 години (n=23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Хроничен хепатит В:* Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години), приемащи перорално дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Експозицията на тенофовир при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи перорална дневна доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg телесно тегло (таблетки или гранули) до максимална доза от 245 mg, е сходна с експозициите, постигнати при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години, получаващи веднъж дневно доза тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза тенофовир дизопроксил 245 mg.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца под 2 годишна възраст.

#### Бъбречно увреждане

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

Фармакокинетично моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при HIV-отрицателни и неинфектирани с HBV възрастни участници с различни степени на бъбречно увреждане е използвано за изготвяне на препоръки относно дозирането и дозовия интервал на прилагане при възрастни участници с различни степени на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Препоръчват се дози 132 mg, 65 mg и 33 mg тенофовир дизопроксил гранули веднъж дневно при възрастни пациенти с изчислен креатининов клирънс ( $CrCl$ ) 30 до 49 ml/min, 20 до 29 ml/min или 10 до 19 ml/min, съответно. Въпреки че не се очаква от тези дози да възпроизведат прецизно фармакокинетичния профил на тенофовир при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки, счита се, че те представляват най-добрия баланс между ползата и риска за пациенти с бъбречно увреждане.

Прогнозирано е при участници с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) ( $CrCl < 10$  ml/min), при които се налага хемодиализа, че доза 16,5 mg тенофовир дизопроксил след завършване на хемодиализа ограничава системното натрупване на тенофовир при експозиции, приблизително два пъти по-големи в сравнение с онези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки. Тази дозова препоръка балансира нуждата за ограничаване на натрупването на лекарството, едновременно със стремежа за поддържане на достатъчни концентрации тенофовир през периода на интервала на прилагане, подобни на концентрациите,

наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи тенофовир дизопроксил 245 mg филмирани таблетки.

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

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност не показват особен риск за хора. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (КМП) (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции  $\geq 5$ -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение ( $\geq 40$ -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редуция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за карциногенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за перипостанатална токсичност при токсични за майката дози.

## Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1 Списък на помощните вещества**

Етилцелулоза (E462)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Манитол (E421)  
Силициев диоксид (E551)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 60 g гранули и мерителна лъжичка.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/003

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

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 14 декември 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Германия

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viread 123 mg филмирани таблетки  
тенофовир дизопроксил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 123 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки  
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/004 30 филмирани таблетки  
EU/1/01/200/005 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Viread 123 mg [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viread 163 mg филмирани таблетки  
тенофовир дизопроксил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 163 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки  
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/006 30 филмирани таблетки  
EU/1/01/200/007 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Viread 163 mg [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viread 204 mg филмирани таблетки  
тенофовир дизопроксил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 204 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки  
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/008 30 филмирани таблетки  
EU/1/01/200/009 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Viread 204 mg [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viread 245 mg филмирани таблетки  
тенофовир дизопроксил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки  
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/01/200/002 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Viread 245 mg [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viread 33 mg/g гранули  
тенофовир дизопроксил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка мерителна лъжичка доставя един грам гранули, които съдържат 33 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 g гранули

Използвайте приложената мерителна лъжичка.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/200/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Viread гранули [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Viread 123 mg филмирани таблетки тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като при Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread
3. Как детето Ви да приема Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Viread и за какво се използва

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно средство* или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или HBV, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензим (при ХИВ *обратна транскриптаза*, при хепатит В – *ДНК полимераза*), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

**Таблетките Viread 123 mg се използват за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус).**

Таблетките Viread 123 mg са предназначени за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 17 kg до под 22 kg
- които вече са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.

**Viread 123 mg таблетки се използват и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с HBV (вирус на хепатит В).**

Viread 123 mg таблетки са за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 17 kg до под 22 kg

Вашето дете не трябва да има ХИВ, за да бъде лекувано с Viread за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато Вашето дете приема Viread при него все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с

ХИВ. Възможно е Вашето дете да предаде НВV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

## 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread

### Не давайте Viread

- Ако детето Ви е алергично към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

→ Ако това се отнася за Вашето дете, **незабавно уведомете неговия лекар и не давайте Viread.**

### Предупреждения и предпазни мерки

- За ХИВ таблетките Viread 123 mg са подходящи само за деца, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.

**Проверете възрастта и теглото на Вашето дете**, за да видите дали таблетките Viread 123 mg са подходящи, вижте *Деца и юноши*.

Viread не намалява риска от предаване на НВV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.

Говорете с лекаря или фармацевта на детето Ви, преди да му дадете Viread.

- Ако детето Ви е имало или има **бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците му**. Viread не трябва да се дава на деца, които имат бъбречни проблеми. Viread може да засегне бъбреците на детето Ви по време на лечението. Преди да започнете лечението, лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците му. Лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците му.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците на детето Ви (вижте *Други лекарства и Viread*). Ако това е неизбежно, лекарят на детето Ви ще следи дейността на бъбреците му веднъж седмично.

- Ако Вашето дете страда от **остеопороза**, има анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

Костни проблеми (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.



При някои от възрастните пациентите с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези симптоми, моля уведомете лекаря на детето Ви.

- **Говорете с лекаря на детето Ви, ако в миналото то е имало чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако Вашето дете има инфекция с хепатит В, неговият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за него. Ако Вашето дете е имало чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, неговият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако Вашето дете има напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развие прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма на детето Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като Вашето дете започне да приема Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **веднага уведомете лекаря на детето Ви.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като Вашето дете започне да приема лекарства за лечение на неговата ХИВ инфекция. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите, че Вашето дете има каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно лекаря на детето Ви, за да потърси необходимото лечение.

## Деца и юноши

Таблетките Viread 123 mg са **подходящи само** за:

- **заразени с ХИВ-1 деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 17 kg до под 22 kg, които вече са били лекувани** с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност, или причиняват нежелани реакции.
- **заразени с HBV деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 17 kg до под 22 kg**

Таблетките Viread 123 mg **не са** подходящи за следните групи:

- **Не са за** деца с тегло под 17 kg или 22 и повече kg. Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако теглото на детето Ви е извън допустимото тегло.
- **Не са за** деца и юноши на възраст под 6 години или на 12 и повече години.

За дозировка вижте точка 3, *Как детето Ви да приема Viread.*

## Други лекарства и Viread

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

- **Не спирайте приема на нито едно лекарство срещу ХИВ**, предписани от лекаря на Вашето дете, когато то започне да приема Viread, ако то има и HBV, и ХИВ.
- **Не давайте Viread**, ако детето Ви вече приема други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не давайте Viread едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).
- **Много е важно да уведомите лекаря на Вашето дете, ако то приема други лекарства, които могат да увредят бъбреците му.**

Те включват:

- аминогликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
  - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
  - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
  - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
  - адефовир дипивоксил (за HBV),
  - такролимус (за потискане на имунната система),
  - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Лекарят на детето Ви внимателно ще обмисли дали да го лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
  - **Важно е също да уведомите Вашия лекар**, ако детето ви взема ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за лечението на инфекция с хепатит С.

## Viread с храна и напитки

Давайте Viread с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

## Бременност и кърмене

Ако дъщеря ви е бременна или кърми или смятате, че може да е бременна, посъветвайте се с лекаря или фармацевта на Вашето дете преди употребата на това лекарство.

- Ако по време на бременността **си дъщеря Ви е приемала Viread**, нейният лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на бебето. При деца, чиито майки са приемали лекарства като Viread (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу вируса е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- Ако дъщеря Ви има HBV и нейното дете е получило лечение за предотвратяване на хепатит В при раждането, възможно е дъщеря Ви да може да кърми детето си, но първо говорете с лекаря на Вашата дъщеря, за да получите повече информация.
- Не се препоръчва кърмене при майки, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако Вашето дете е кърмено или смятате да кърмите, **говорете с лекаря на Вашето дете възможно най-скоро.**

## Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако Вашето дете почувства замаяност, докато приема Viread, то **не трябва да шофира или да кара велосипед** и не трябва да използва никакви инструменти или машини.

## Viread съдържа лактоза

Уведомете лекаря на Вашето дете, преди да дадете Viread. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето Ви има непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря, преди да започне приема на това лекарство.

## Viread съдържа натрий

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

## 3. Как детето Ви да приема Viread

**Вашето дете трябва винаги да приема това лекарство точно както е казал неговият лекар или фармацевт.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.

### Препоръчителната доза е:

- Деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 17 kg до под 22 kg:  
1 таблетка всеки ден с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

Лекарят на Вашето дете ще проследява теглото му.

**Вашето дете трябва винаги да приема препоръчаната от неговия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от лекаря на детето Ви.

За ХИВ лекарят на детето Ви ще предпише Viread заедно с други антиретровирусни лекарства.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

## Ако Вашето дете приеме повече от необходимата доза Viread

Ако детето Ви случайно е приело твърде много таблетки Viread, е възможно да има повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). Обърнете се за съвет към лекаря на детето или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приема детето Ви.

## Ако детето Ви е пропуснало да приеме Viread

Важно е да не пропускате доза Viread. Ако детето Ви пропусне доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приеме.

- Ако е по-малко от 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, то трябва да я приеме колкото може по-скоро и след това да приеме следващата доза в обичайното време.

- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато детето Ви е трябвало да я приеме, не давайте пропуснатата доза. Изчакайте и дайте следващата доза в обичайното време. Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако детето Ви повърне след по-малко от 1 час след приема на Viread**, дайте му друга таблетка. Не е необходимо детето Ви да приема друга таблетка, ако е повърнало след повече от 1 час след приема на Viread.

#### **Ако детето Ви е спряло приема на Viread**

Вашето дете не трябва да спира приема на Viread без да се посъветвате с неговия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано от лекаря на детето Ви.

**Ако Вашето дете има хепатит В или ХИВ и хепатит В едновременно (коинфекция)**, е особено важно да не спира лечението с Viread преди да се посъветвате с лекаря на детето Ви. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението да се наложи на Вашето дете да се правят кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита на детето Ви.

- Преди детето Ви да спре приема на Viread по каквато и да е причина, обсъдете това с лекаря. Особено, ако детето има някакви нежелани реакции или ако има друго заболяване.
- Уведомете лекаря на детето Ви незабавно, ако след спиране на лечението му забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията с хепатит В.
- Свържете се с лекаря на детето Ви, преди то да започне отново да приема таблетките Viread.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря или фармацевта на детето Ви.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят на детето Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

## **Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на лекаря на детето Ви**

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
    - задълбочено, учестено дишане,
    - сънливост,
    - гадене, повръщане и болки в стомаха.
- Ако смятате, че детето Ви може да има **лактатна ацидоза**, **свържете се незабавно с неговия лекар.**

### **Други възможни сериозни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- увреждане на клетките на бъбречните каналчета

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината** на детето Ви и **болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

→ Ако смятате, че е възможно детето Ви да има **някоя от тези сериозни нежелани реакции**, **информирайте неговия лекар.**

### **Най-чести нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- намалени нива на фосфатите в кръвта

### **Други възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- газове, загуба на костна маса

*Изследвания може да покажат също:*

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- понижение на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижение на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Viread**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

##### **Какво съдържа Viread**

- **Активно вещество:** тенофовир. Всяка таблетка Viread съдържа 123 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

- **Други съставки:** микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (E572), които изграждат ядрото на таблетката, и лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171) и глицерол триацетат (E1518), които изграждат обвивката на таблетката. Вижте точка 2 „Viread съдържа лактоза“.

### **Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Viread 123 mg са бели, с триъгълна форма, с диаметър 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна, а от другата - „150“. Филмираните таблетки Viread 123 mg се предлагат в бутилки, съдържащи по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

Производител:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

#### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## Листовка: информация за потребителя

### Viread 163 mg филмирани таблетки тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като при Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread
3. Как детето Ви да приема Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Viread и за какво се използва

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно средство* или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или HBV, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензим (при ХИВ *обратна транскриптаза*, при хепатит В – *ДНК полимераза*), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

**Таблетките Viread 163 mg се използват за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус).**

Таблетките Viread 163 mg са предназначени за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 22 kg до под 28 kg
- които вече са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.

**Viread 163 mg таблетки се използват и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с HBV (вирус на хепатит В).**

Viread 163 mg таблетки са за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 22 kg до под 28 kg

Вашето дете не трябва да има ХИВ, за да бъде лекувано с Viread за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато Вашето дете приема Viread при него все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с

ХИВ. Възможно е Вашето дете да предаде НВV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

## 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread

### Не давайте Viread

- Ако детето Ви е алергично към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

→ Ако това се отнася за Вашето дете, **незабавно уведомете неговия лекар и не давайте Viread.**

### Предупреждения и предпазни мерки

- За ХИВ таблетките Viread 163 mg са подходящи само за деца, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.
- Проверете възрастта и теглото на Вашето дете, за да видите дали таблетките Viread 163 mg са подходящи, вижте *Деца и юноши*.

Viread не намалява риска от предаване на НВV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Обсъдете с лекаря на детето Ви необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Говорете с лекаря или фармацевта на детето Ви, преди да му дадете Viread.

- Ако детето Ви е имало или има бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците му. Viread не трябва да се дава на деца, които имат бъбречни проблеми. Viread може да засегне бъбреците на детето Ви по време на лечението. Преди да започнете лечението, лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците му. Лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците му.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците на детето Ви (вижте *Други лекарства и Viread*). Ако това е неизбежно, лекарят на детето Ви ще следи дейността на бъбреците му веднъж седмично.

- Ако Вашето дете страда от остеопороза, има анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

Костни проблеми (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

При някои от възрастните пациентите с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза

(костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези симптоми, моля уведомете лекаря на детето Ви.

- **Говорете с лекаря на детето Ви, ако в миналото то е имало чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако Вашето дете има инфекция с хепатит В, неговият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за него. Ако Вашето дете е имало чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, неговият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако Вашето дете има напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развие прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма на детето Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като Вашето дете започне да приема Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **веднага уведомете лекаря на детето Ви.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като Вашето дете започне да приема лекарства за лечение на неговата ХИВ инфекция. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите, че Вашето дете има каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно лекаря на детето Ви, за да потърси необходимото лечение.

## Деца и юноши

Таблетките Viread 163 mg са **подходящи само** за:

- **заразени с ХИВ-1 деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 22 kg до под 28 kg, които вече са били лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност, или причиняват нежелани реакции.**
- **заразени с НВV деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 22 kg до под 28 kg**

Таблетките Viread 163 mg **не са** подходящи за следните групи:

- **Не са за деца с тегло под 22 kg или 28 и повече kg.** Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако теглото на детето Ви е извън допустимото тегло.
- **Не са за деца и юноши на възраст под 6 години или на 12 и повече години.**

За дозировка вижте точка 3, *Как детето Ви да приема Viread.*

## Други лекарства и Viread

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

- **Не спирайте приема на нито едно лекарство срещу ХИВ**, предписани от лекаря на Вашето дете, когато то започне да приема Viread, ако то има и HBV, и ХИВ.
- **Не давайте Viread**, ако детето Ви вече приема други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не давайте Viread едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).
- **Много е важно да уведомите лекаря на Вашето дете, ако то приема други лекарства, които могат да увредят бъбреците му.**

Те включват:

- аминогликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
  - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
  - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
  - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
  - адефовир дипивоксил (за HBV),
  - такролимус (за потискане на имунната система),
  - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Лекарят на детето Ви внимателно ще обмисли дали да го лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
  - **Важно е също да уведомите Вашия лекар**, ако детето ви взема ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за лечението на инфекция с хепатит С.

### Viread с храна и напитки

Давайте Viread с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

### Бременност и кърмене

Ако дъщеря ви е бременна или кърми или смятате, че може да е бременна, посъветвайте се с лекаря или фармацевта на Вашето дете преди употребата на това лекарство.

- Ако по време на бременността **си дъщеря Ви е приемала Viread**, нейният лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на бебето. При деца, чиито майки са приемали лекарства като Viread (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу вируса е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- Ако дъщеря Ви има HBV и нейното дете е получило лечение за предотвратяване на хепатит В при раждането, възможно е дъщеря Ви да може да кърми детето си, но първо говорете с лекаря на Вашата дъщеря, за да получите повече информация.
- Не се препоръчва кърмене при майки, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако Вашето дете е кърмено или смятате да кърмите, **говорете с лекаря на Вашето дете възможно най-скоро.**

## Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако Вашето дете почувства замаяност, докато приема Viread, то **не трябва да шофира или да кара велосипед** и не трябва да използва никакви инструменти или машини.

## Viread съдържа лактоза

Уведомете лекаря на Вашето дете, преди да дадете Viread. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето Ви има непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря, преди да започне приема на това лекарство.

## Viread съдържа натрий

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

## 3. Как детето Ви да приема Viread

**Вашето дете трябва винаги да приема това лекарство точно както е казал неговият лекар или фармацевт.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.

### Препоръчителната доза е:

- **Деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 22 kg до под 28 kg:**  
1 таблетка всеки ден с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

Лекарят на Вашето дете ще проследява теглото му.

**Вашето дете трябва винаги да приема препоръчаната от неговия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от лекаря на детето Ви.

За ХИВ лекарят на детето Ви ще предпише Viread заедно с други антиретровирусни лекарства.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

### Ако Вашето дете приеме повече от необходимата доза Viread

Ако детето Ви случайно е приело твърде много таблетки Viread, е възможно да има повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). Обърнете се за съвет към лекаря на детето или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приема детето Ви.

### Ако детето Ви е пропуснало да приеме Viread

Важно е да не пропускате доза Viread. Ако детето Ви пропусне доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приеме.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, то трябва да я приеме колкото може по-скоро и след това да приеме следващата доза в обичайното време.
- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато детето Ви е трябвало да я приеме, не давайте пропуснатата доза. Изчакайте и дайте следващата доза в обичайното време. Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако детето Ви повърне след по-малко от 1 час след приема на Viread,** дайте му друга таблетка. Не е необходимо детето Ви да приема друга таблетка, ако е повърнало след повече от 1 час след приема на Viread.

#### **Ако детето Ви е спряло приема на Viread**

Вашето дете не трябва да спира приема на Viread без да се посъветвате с неговия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано от лекаря на детето Ви.

**Ако Вашето дете има хепатит В или ХИВ и хепатит В едновременно (коинфекция),** е особено важно да не спира лечението с Viread преди да се посъветвате с лекаря на детето Ви. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението да се наложи на Вашето дете да се правят кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита на детето Ви.

- Преди детето Ви да спре приема на Viread по каквато и да е причина, обсъдете това с лекаря. Особено ако детето има някакви нежелани реакции или ако има друго заболяване.
- Уведомете лекаря на детето Ви незабавно, ако след спиране на лечението му забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията с хепатит В.
- Свържете се с лекаря на детето Ви, преди то да започне отново да приема таблетките Viread.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря или фармацевта на детето Ви.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят на детето Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на лекаря на детето Ви**

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
  - задълбочено, учестено дишане,
  - сънливост,
  - гадене, повръщане и болки в стомаха.

→ Ако смятате, че детето Ви може да има **лактатна ацидоза, свържете се незабавно с неговия лекар.**

### Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината** на детето Ви и **болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

→ Ако смятате, че е възможно детето Ви да има някоя от тези сериозни нежелани реакции, информирайте неговия лекар.

### Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- намалени нива на фосфатите в кръвта

### Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- газове, загуба на костна маса

*Изследвания може да покажат също:*

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- понижени нива на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижение на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

### Съобщаване на нежелани реакции

**Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Viread

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Viread

- **Активно вещество:** тенофовир. Всяка таблетка Viread съдържа 163 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).
- **Други съставки:** микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (E572), които изграждат ядрото на таблетката, и лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171) и глицерол триацетат (E1518), които изграждат обвивката на таблетката. Вижте точка 2 „Viread съдържа лактоза“.

### Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Viread 163 mg са бели, с кръгла форма, с диаметър 10,7 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна, а от другата - „200“. Филмираните таблетки Viread 163 mg се предлагат в бутилки, съдържащи по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.



Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

Производител:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

#### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

#### **Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

#### **Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за потребителя

### Viread 204 mg филмирани таблетки тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като при Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread
3. Как детето Ви да приема Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Viread и за какво се използва

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно средство* или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или HBV, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензим (при ХИВ *обратна транскриптаза*, при хепатит В – *ДНК полимераза*), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

**Таблетките Viread 204 mg се използват за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус).**

Таблетките Viread 204 mg са предназначени за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 28 kg до под 35 kg
- които вече са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.

**Viread 204 mg таблетки се използват и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с HBV (вирус на хепатит В).**

Viread 204 mg таблетки са за употреба при деца. Те са подходящи само за:

- деца на възраст от 6 до под 12 години
- с тегло от 28 kg до под 35 kg

Вашето дете не трябва да има ХИВ, за да бъде лекувано с Viread за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато Вашето дете приема Viread при него все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с

ХИВ. Възможно е Вашето дете да предаде НВV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

## 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Viread

### Не давайте Viread

- Ако детето Ви е алергично към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

→ Ако това се отнася за Вашето дете, **незабавно уведомете неговия лекар и не давайте Viread.**

### Предупреждения и предпазни мерки

- За ХИВ таблетките Viread 204 mg са подходящи само за деца, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.
- Проверете възрастта и теглото на Вашето дете, за да видите дали таблетките Viread 204 mg са подходящи, вижте *Деца и юноши*.

Viread не намалява риска от предаване на НВV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Обсъдете с лекаря на детето Ви необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Говорете с лекаря или фармацевта на детето Ви, преди да му дадете Viread.

- Ако детето Ви е имало или има бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците му. Viread не трябва да се дава на деца, които имат бъбречни проблеми. Viread може да засегне бъбреците на детето Ви по време на лечението. Преди да започнете лечението, лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците му. Лекарят на детето Ви може да назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците му.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците на детето Ви (вижте *Други лекарства и Viread*). Ако това е неизбежно, лекарят на детето Ви ще следи дейността на бъбреците му веднъж седмично.

- Ако Вашето дете страда от остеопороза, има анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

Костни проблеми (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

При някои от възрастните пациентите с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези симптоми, моля уведомете лекаря на детето Ви.

- **Говорете с лекаря на детето Ви, ако в миналото то е имало чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако Вашето дете има инфекция с хепатит В, неговият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за него. Ако Вашето дете е имало чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, неговият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако Вашето дете има напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развие прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма на детето Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като Вашето дете започне да приема Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **веднага уведомете лекаря на детето Ви.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като Вашето дете започне да приема лекарства за лечение на неговата ХИВ инфекция. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите, че Вашето дете има каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно лекаря на детето Ви, за да потърси необходимото лечение.

## Деца и юноши

Таблетките Viread 204 mg са **подходящи само** за:

- **заразени с ХИВ-1 деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 28 kg до под 35 kg, които вече са били лекувани** с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност, или причиняват нежелани реакции.
- **заразени с HBV деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 28 kg до под 35 kg**

Таблетките Viread 204 mg **не са** подходящи за следните групи:

- **Не са за деца** с тегло под 28 kg или 35 и повече kg. Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако теглото на детето Ви е извън допустимото тегло.
- **Не са за деца и юноши** на възраст под 6 години или на 12 и повече години.

За дозировка вижте точка 3, *Как детето Ви да приема Viread.*

## Други лекарства и Viread

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

- **Не спирайте приема на нито едно лекарство срещу ХИВ**, предписани от лекаря на Вашето дете, когато то започне да приема Viread, ако то има и HBV, и ХИВ.
- **Не давайте Viread**, ако детето Ви вече приема други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не давайте Viread едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).
- **Много е важно да уведомите лекаря на Вашето дете, ако то приема други лекарства, които могат да увредят бъбреците му.**

Те включват:

- аминогликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
  - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
  - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
  - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
  - адефовир дипивоксил (за HBV),
  - такролимус (за потискане на имунната система),
  - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Лекарят на детето Ви внимателно ще обмисли дали да го лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
  - **Важно е също да уведомите Вашия лекар**, ако детето ви взема ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за лечението на инфекция с хепатит С.

## Viread с храна и напитки

Давайте Viread с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

## Бременност и кърмене

Ако дъщеря ви е бременна или кърми или смятате, че може да е бременна, посъветвайте се с лекаря или фармацевта на Вашето дете преди употребата на това лекарство.

- Ако по време на бременността **си дъщеря Ви е приемала Viread**, нейният лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на бебето. При деца, чиито майки са приемали лекарства като Viread (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу вируса е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- Ако дъщеря Ви има HBV и нейното дете е получило лечение за предотвратяване на хепатит В при раждането, възможно е дъщеря Ви да може да кърми детето си, но първо говорете с лекаря на Вашата дъщеря, за да получите повече информация.
- Не се препоръчва кърмене при майки, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако Вашето дете е кърмено или смятате да кърмите, **говорете с лекаря на Вашето дете възможно най-скоро.**

## Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако Вашето дете почувства замаяност, докато приема Viread, то **не трябва да шофира или да кара велосипед** и не трябва да използва никакви инструменти или машини.

## Viread съдържа лактоза

Уведомете лекаря на Вашето дете, преди да дадете Viread. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето Ви има непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря, преди да започне приема на това лекарство.

## Viread съдържа натрий

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

## 3. Как детето Ви да приема Viread

**Вашето дете трябва винаги да приема това лекарство точно както е казал неговият лекар или фармацевт.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.

### Препоръчителната доза е:

- **Деца на възраст от 6 до под 12 години, чието тегло е от 28 kg до под 35 kg:**  
1 таблетка всеки ден с храна (например с основното хранене или с лека закуска).

Лекарят на Вашето дете ще проследява теглото му.

**Вашето дете трябва винаги да приема препоръчаната от неговия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от лекаря на детето Ви.

За ХИВ лекарят на детето Ви ще предпише Viread заедно с други антиретровирусни лекарства.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

### Ако Вашето дете приеме повече от необходимата доза Viread

Ако детето Ви случайно е приело твърде много таблетки Viread, е възможно да има повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). Обърнете се за съвет към лекаря на детето или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приема детето Ви.

### Ако детето Ви е пропуснало да приеме Viread

Важно е да не пропускате доза Viread. Ако детето Ви пропусне доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приеме.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, то трябва да я приеме колкото може по-скоро и след това да приеме следващата доза в обичайното време.

- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато детето Ви е трябвало да я приеме, не давайте пропуснатата доза. Изчакайте и дайте следващата доза в обичайното време. Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако детето Ви повърне след по-малко от 1 час след приема на Viread**, дайте му друга таблетка. Не е необходимо детето Ви да приема друга таблетка, ако е повърнало след повече от 1 час след приема на Viread.

#### **Ако детето Ви е спряло приема на Viread**

Вашето дете не трябва да спира приема на Viread без да се посъветвате с неговия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано от лекаря на детето Ви.

**Ако Вашето дете има хепатит В или ХИВ и хепатит В едновременно (коинфекция)**, е особено важно да не спира лечението с Viread преди да се посъветвате с лекаря на детето Ви. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението на Вашето дете да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита на детето Ви.

- Преди детето Ви да спре приема на Viread по каквато и да е причина, обсъдете това с лекаря. Особено ако детето има някакви нежелани реакции или ако има друго заболяване.
- Уведомете лекаря на детето Ви незабавно, ако след спиране на лечението му забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията с хепатит В.
- Свържете се с лекаря на детето Ви, преди то да започне отново да приема таблетките Viread.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря или фармацевта на детето Ви.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят на детето Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.



## **Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на лекаря на детето Ви**

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
    - задълбочено, учестено дишане,
    - сънливост,
    - гадене, повръщане и болки в стомаха.
- Ако смятате, че детето Ви може да има **лактатна ацидоза**, **свържете се незабавно с неговия лекар.**

### **Други възможни сериозни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината** на детето Ви и **болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

→ Ако смятате, че е възможно детето Ви да има **някоя от тези сериозни нежелани реакции**, **информирайте неговия лекар.**

### **Най-чести нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- намалени нива на фосфатите в кръвта

### **Други възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- газове, загуба на костна маса

*Изследвания може да покажат също:*

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- понижение на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижение на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Viread**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

##### **Какво съдържа Viread**

- **Активно вещество:** тенофовир. Всяка таблетка Viread съдържа 204 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

- **Други съставки:** микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (E572), които изграждат ядрото на таблетката, и лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171) и глицерол триацетат (E1518), които изграждат обвивката на таблетката. Вижте точка 2 „Viread съдържа лактоза“.

### **Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Viread 204 mg са бели, с форма на капсула, с размери 15,4 mm x 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна, а от другата - „250“. Филмираните таблетки Viread 204 mg се предлагат в бутилки, съдържащи по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

Производител:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

#### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### Viread 245 mg филмирани таблетки тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viread
3. Как да приемате Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Ако Viread е предписан за Вашето дете, моля, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е насочена към Вашето дете (в такъв случай, моля, четете „Вашето дете/детето Ви/детето“ вместо „Вие/Вас/Ви“).**

#### 1. Какво представлява Viread и за какво се използва

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно средство* или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или HBV, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензими (при ХИВ *обратна транскриптаза*; при хепатит В *ДНК-полимераза*), които са от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

**Таблетките Viread 245 mg се използват за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус).** Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**

**Таблетките Viread 245 mg се използват и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с HBV (вирус на хепатит В).** Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години.**

Не трябва да имате ХИВ, за да бъдете лекувани с Viread за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Viread при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ. Възможно е да предадете HBV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viread

### Не приемайте Viread

- **Ако сте алергични** към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

→ Ако това се отнася за Вас, **незабавно уведомете Вашия лекар и не приемайте Viread.**

### Предупреждения и предпазни мерки

Viread не намалява риска от предаване на HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viread.

- **Ако сте имали или имате бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви.** Viread не трябва да се дава на юноши, които имат бъбречни проблеми. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците Ви. Viread може да засегне бъбреците Ви по време на лечението. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците Ви. Ако сте възрастен, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате таблетките по-рядко. Не намалявайте предписаната Ви доза, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (вижте *Други лекарства и Viread*). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Ако страдате от остеопороза,** имате анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

Костни проблеми (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

При някои от възрастните пациенти с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

- **Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас. Ако сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния Ви дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развиете прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като започнете да приемате Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, веднага уведомете Вашия лекар.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте на повече от 65 години.** Viread не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Viread, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

### Деца и юноши

Таблетките Viread 245 mg са подходящи за:

- **заразени с ХИВ-1 юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg и които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**
- **заразени с HBV юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg.**

Таблетките Viread 245 mg **не** са подходящи при следните групи:

- **Не са за заразени с ХИВ-1 деца под 12 години**
- **Не са за заразени с HBV деца под 12 години.**

За дозировка вижте точка 3, *Как да приемате Viread.*

### Други лекарства и Viread

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- **Не спирайте приема на други анти-ХИВ лекарства,** предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Viread, ако имате едновременно HBV и ХИВ.
- **Не приемайте Viread,** ако вече приемате други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не приемайте Viread едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).

- **Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви.**

Те включват:

- аминокликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
  - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
  - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
  - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
  - адефовир дипивоксил (за HBV),
  - такролимус (за потискане на имунната система),
  - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
  - **Важно е също така да уведомите Вашия лекар, ако приемате ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, за да лекувате хепатит С инфекция.**

### Viread с храна и напитки

Приемайте Viread с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Ако по време на бременността **сте приемали Viread**, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- Ако сте майка и имате HBV и Вашето дете е получило лечение за предотвратяване на хепатит В при раждането, възможно е да може да кърмите детето си, но първо говорете с Вашия лекар, за да получите повече информация.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

### Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Viread, **не шофирайте или не карайте велосипед** и не използвайте никакви инструменти или машини.



## **Viread съдържа лактоза**

**Уведомете Вашия лекар преди да приемете Viread.** Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **Viread съдържа натрий**

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

### **3. Как да приемате Viread**

**Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Препоръчителната доза е:**

- **Възрастни:** 1 таблетка всеки ден с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).
- **Юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg:** 1 таблетка всеки ден с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).

Ако имате особен проблем с преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок, и го изпийте веднага.

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако сте възрастен и имате бъбречни проблеми,** Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате Viread по-рядко.
- Ако имате HBV, Вашият лекар може да Ви предложи тест за ХИВ, за да се провери дали нямате едновременно HBV и ХИВ.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Viread**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки Viread, е възможно да имате повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). Обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Viread**

Важно е да не пропускате доза Viread. Ако сте пропуснали доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, приемете я колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.
- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато е трябвало да я приемете, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Viread**, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Viread.

#### **Ако сте спрели приема на Viread**

Не спирайте приема на Viread без да се посъветвате с Вашия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар.

**Ако имате хепатит В или едновременно ХИВ и хепатит В (коинфекция)**, е особено важно да не спирате лечението с Viread преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

- Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете да приемате Viread по каквато и да е причина, особено ако имате някакви нежелани реакции или ако имате друго заболяване.
- Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията Ви с хепатит В.
- Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетките Viread.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят на детето Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на Вашия лекар**

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
  - задълбочено, учестено дишане,
  - сънливост,
  - гадене, повръщане и болки в стомаха.

→ Ако смятате, че може да имате **лактатна ацидоза**, **свържете се незабавно с Вашия лекар**.

#### **Други възможни сериозни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза

- увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината и болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

→ Ако смятате, че е възможно да имате някоя от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

### Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- намалени нива на фосфатите в кръвта

### Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- главоболие, болка в корема, умора, усещане за раздуване на корема, газове, загуба на костна маса

*Изследвания може да покажат също:*

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- понижени нива на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижени нива на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

### Съобщаване на нежелани реакции

**Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Viread

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Viread

- **Активно вещество:** тенофовир. Всяка таблетка Viread съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).
- **Други съставки:** микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (E572), които изграждат ядрото на таблетката, и лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), глицерол триацетат (E1518) и индигокармин алуминиев лак (E132), които изграждат обвивката на таблетката. Вижте точка 2 „Viread съдържа лактоза“.

### Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Viread 245 mg са светлосини с бадемовидна форма, с размери 16,8 mm x 10,3 mm, с вдлъбнати релефни означения „GILEAD“ и „4331“ от едната страна, а от другата - „300“. Филмираните таблетки Viread 245 mg се предлагат в бутилки, съдържащи по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

Производител:

Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Германия

или

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

### **Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

### **Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### Viread 33 mg/g гранули тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viread
3. Как да приемате Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Ако Viread е предписан за Вашето дете, моля, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е насочена към Вашето дете (в такъв случай, моля, четете „Вашето дете/детето Ви/детето“ вместо „Вие/Вас/Ви“).**

#### 1. Какво представлява Viread и за какво се използва

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно средство* или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с ХИВ или HBV, или и двете. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, обикновено познат като НИОТ, и действа като пречи на нормалното действие на ензими (при ХИВ *обратна транскриптаза*; при хепатит В *ДНК-полимераза*), които са от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

**Viread 33 mg гранули се използват за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус).** Подходящи са за:

- **възрастни**
- **деца и юноши на възраст от 2 до под 18 години, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**

**Гранули Viread 33 mg/g се използват и за лечение на хроничен хепатит В - инфекция с HBV (вирус на хепатит В).** Подходящи са за:

- **възрастни**
- **деца и юноши на възраст от 12 до под 18 години.**

Не трябва да имате ХИВ, за да бъдете лекувани с Viread за HBV.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Viread при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ. Възможно е да предадете HBV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viread

### Не приемайте Viread

- **Ако сте алергични** към тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

→ Ако това се отнася за Вас, **незабавно уведомете Вашия лекар и не приемайте Viread.**

### Предупреждения и предпазни мерки

Viread не намалява риска от предаване на HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viread.

- **Ако сте имали или имате бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви.** Viread не трябва да се дава на деца, които имат бъбречни проблеми. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците Ви. Viread може да засегне бъбреците Ви по време на лечението. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците Ви. Ако сте възрастен, Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите Вашата дневна доза гранули. Не намалявайте предписаната Ви доза, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (вижте *Други лекарства и Viread*). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Ако страдате от остеопороза,** имате анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

**Костни проблеми** (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

При някои от възрастните пациентите с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.



- **Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас. Ако сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния Ви дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развиете прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като започнете да приемате Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, веднага уведомете Вашия лекар.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте на повече от 65 години.** Viread не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Viread, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

### Деца и юноши

Гранули Viread 33 mg/g са **подходящи само** за:

- **заразени с ХИВ-1 деца и юноши на възраст от 2 до под 18 години, които преди това са лекувани** с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.
- **заразени с HBV деца и юноши на възраст от 2 до под 18 години**

Гранули Viread 33 mg/g **не са** подходящи за следните групи:

- **Не са за заразени с ХИВ-1 деца на възраст под 2 години.**
- **Не са за заразени с HBV (вирус на хепатит В) деца под 2 години.**

За дозировка вижте точка 3, *Как да приемате Viread.*

### Други лекарства и Viread

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- **Не спирайте приема на други анти-ХИВ лекарства,** предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Viread, ако имате едновременно HBV и ХИВ.
- **Не приемайте Viread,** ако вече приемате други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не приемайте Viread едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).

- **Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви.**

Те включват:

- аминокликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
  - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
  - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
  - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
  - адефовир дипивоксил (за HBV),
  - такролимус (за потискане на имунната система),
  - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
  - **Важно е също така да уведомите Вашия лекар, ако приемате ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, за да лекувате хепатит С инфекция.**

### Viread с храна и напитки

**Гранули Viread трябва да се смесят с мека храна, която не трябва да се дъвче** (например кисело мляко, ябълково пюре или бебешка храна). Ако сместа с гранули се съдъвче, тя има много горчив вкус.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Ако по време на бременността **сте приемали Viread**, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- Ако сте майка и имате HBV и Вашето дете е получило лечение за предотвратяване на хепатит В при раждането, възможно е да може да кърмите детето си, но първо говорете с Вашия лекар, за да получите повече информация.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

### Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Viread, **не шофирайте или не карайте велосипед** и не използвайте никакви инструменти или машини.

## Гранули Viread съдържат манитол

Манитолът може да има леко слабително действие.

### 3. Как да приемате Viread

**Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Препоръчителната доза е:**

- **Възрастни и юноши на възраст от 12 до под 18 години и с тегло поне 35 kg:** 245 mg, еквивалентни на 7,5 мерителни лъжички гранули, веднъж дневно.
- **Деца на възраст от 2 до под 12 години:** Дневната доза при деца зависи от теглото им. Лекарят на Вашето дете ще определи правилната доза гранули Viread според теглото на детето Ви.

**Гранули Viread трябва да се отмерват с предоставената мерителна лъжичка (вж. фигура А):**

Всяка равна мерителна лъжичка доставя 1 g гранули, които съдържат 33 mg тенофовир дизопростил (като фумарат).



Фигура А

- Напълнете мерителната лъжичка догоре.
- Използвайте тъпия ръб на чист нож, за да подравните гранули по ръба на лъжичката (вж. фигура В).



Фигура В

- За  $\frac{1}{2}$  лъжичка:
  - Напълнете мерителната лъжичка до линията „ $\frac{1}{2}$ “, отбелязана на страната ѝ (вж. фигура С).



Фигура С

- Отмерете правилния брой равни лъжички гранули в съд.
- Трябва да смесите гранули с мека храна, която не трябва да се дъвче, например кисело мляко, ябълково пюре или бебешка храна. Необходима е една супена лъжица (15 ml) мека храна за една мерителна лъжичка гранули. Не смесвайте гранули с течности.
- Трябва незабавно да приемете смесените с храна гранули.
- Всеки път приемайте цялото количество смес, което сте приготвили.

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако сте възрастен и имате бъбречни проблеми,** Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите Вашата дневна доза гранули.
- Ако имате HBV, Вашият лекар може да Ви предложи тест за ХИВ, за да се провери дали нямате едновременно HBV и ХИВ.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Viread**

Ако случайно сте приели твърде много гранули Viread, е възможно да имате повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). Обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с гранули, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

### **Ако сте пропуснали да приемете Viread**

Важно е да не пропускате доза Viread. Ако сте пропуснали доза, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, приемете я колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.
- **Ако е повече от 12 часа** откакто е трябвало да я приемете, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Viread,** вземете друга доза. Не е необходимо да приемате друга доза, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Viread.

### **Ако сте спрели приема на Viread**

Не спирайте приема на Viread без да се посъветвате с Вашия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар.

**Ако имате хепатит В или едновременно ХИВ и хепатит В (коинфекция),** е особено важно да не спирате лечението с Viread преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

- Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете да приемате Viread по каквато и да е причина, особено ако имате някакви нежелани реакции или ако имате друго заболяване.
- Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията Ви с хепатит В.
- Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате гранули Viread.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на Вашия лекар

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
  - задълбочено, учестено дишане,
  - сънливост,
  - гадене, повръщане и болки в стомаха.

→ Ако смятате, че може да имате **лактатна ацидоза**, **свържете се незабавно с Вашия лекар.**

#### Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината и болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- **затлъстяване на черния дроб**

→ Ако смятате, че е възможно да имате някоя от тези сериозни нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар.**

#### Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- диария, повръщане, гадене, замаяност, обрив, чувство за слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- намалени нива на фосфатите в кръвта

#### **Други възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- главоболие, болка в корема, умора, усещане за раздуване на корема, газове, загуба на костна маса

*Изследвания може да покажат също:*

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост

*Изследвания може да покажат също:*

- понижени нива на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, разкъпване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижени нива на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Viread**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Viread

- **Активно вещество:** тенофовир. Един грам гранули Viread съдържа 33 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).
- **Други съставки:** етилцелулоза (E462), хидроксипропилцелулоза (E463), манитол (E421) и силициев диоксид (E551). Вижте точка 2 „Гранули Viread съдържат манитол“.

### Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката

Това лекарство се състои от бели обвити гранули. Гранули се доставят в бутилка, съдържаща 60 g гранули и в опаковката е включена мерителна лъжичка.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

Производител:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тенофовир дизопроксил, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за намаляване на костната минерална плътност от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения, както и предвид правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между тенофовир дизопроксил и намаляване на костната минерална плътност най-малкото е възможно да съществува. PRAC също така счита, че текущите предупреждения/предпазни мерки относно ефектите върху костите трябва да бъдат допълнително подсилени. PRAC заключава, че продуктова информация за продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основания за препоръката на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за тенофовир дизопроксил CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) тенофовир дизопроксил, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.