

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 123 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 123 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 78 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Białe tabletki powlekane w kształcie trójkąta, o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „150”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Viread 123 mg tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

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

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

Produkt Viread 123 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

## Dawkowanie

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

Zalecana dawka w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała od 17 kg do < 22 kg, które są w stanie połykać tabletki powlekane, to jedna tabletka 123 mg przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych Viread 163 mg tabletki powlekane i Viread 204 mg tabletki powlekane odnośnie leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała odpowiednio od 22 kg do < 28 kg i od 28 kg do < 35 kg.

Produkt Viread jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat, o masie ciała < 17 kg lub które nie są w stanie połykać tabletek powlekanych. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Viread 33 mg/g granulatu.

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

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

### Czas trwania leczenia dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy) lub do czasu potwierdzenia serokonwersji HBs lub do czasu utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej, (tj. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem regularnej kontroli aktywności AIAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

### *Pominięta dawka*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

W przypadku przerwania podawania tabletek powlekanych Viread 123 mg pacjentom równocześnie zakażonym HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane Viread 123 mg należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Uwagi ogólne

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Należy pouczyć pacjentów, że nie udowodniono, aby dizoproksyl tenofowiru zapobiegał przenoszeniu HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

#### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

## Wpływ na nerki i kości u dorosłych

### *Wpływ na nerki*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i u pacjentów zakażonych HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

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

## Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

### *Wpływ na nerki*

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

### *Monitorowanie czynności nerek*

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

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek dziecka otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie

glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

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

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

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Wpływ na kości*

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

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

#### Schorzenia wątroby

Tenofowir i dizoproksyl tenofowiru nie są metabolizowane przez enzymy wątrobowe. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u niezakażonych HIV dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia. Nie obserwowano istotnych zmian farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Zaostrzenia zapalenia wątroby*

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

*Zaostrzenia po przerwaniu leczenia:* gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przegrali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego zaostrzenia, w tym przypadki kończące się zgonem. Czynność wątroby należy okresowo monitorować, zarówno klinicznie, jak i laboratoryjnie, przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W odpowiednich przypadkach może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

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

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

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

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C  
Wykazano, że równoczesne podawanie dizoprosylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoprosyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoprosylu tenofowiru podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i dizoprosylu tenofowiru podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir równocześnie z dizoprosylem tenofowiru i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoprosylem tenofowiru.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

### Martwica kości

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



### Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Viread 123 mg zawierają laktozę jednowodną. Ten lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

#### *Dydanozyna*

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

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

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

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

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

#### Inne interakcje

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

**Tabela 1: interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).  Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dizoproksyl tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↑ 142%  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: 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>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>

<b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)</b>	<b>Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru</b>
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg 1 x d.) <sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

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

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

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

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

##### Ciąża

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

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

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

### Karmienie piersią

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

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by matki zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów podczas leczenia, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

dizoproksylu tenofowiru (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, w których 641 dorosłym pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby podawano przez 48 tygodnie leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowirem dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa dizoproksylu tenofowiru. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, tempo rocznego pogorszenia się czynności nerek od rozpoczęcia badania, zgłoszone u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru wynosiło -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (według wzoru MDRD).

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślełą próbą i czynną grupą kontrolną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni dizoproksylem tenofowiru (n = 45) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

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

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

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 pacjentów z opornością na lamiwudynę otrzymywało leczenie dizoproksylem tenofowiru (n = 141) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 139) przez 240 tygodni.

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

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

Częstość występowania	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadko:	kwasicca mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
często:	zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>3</sup>
niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1,2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia

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

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu dizoproksylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Częstość występowania tego działania niepożądanego została oszacowana na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z różnych badań klinicznych, w których oceniano stosowanie TDF u pacjentów zakażonych HBV. Patrz także punkty 4.4 i 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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



### *Kwasica mleczanowa*

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

### *HIV-1:*

#### *Parametry metaboliczne*

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

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

#### *Martwica kości*

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

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

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

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

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia zakażenia HBV występowały dowody klinicznego i laboratoryjnego zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

#### *HIV-1*

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

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

W badaniu GS-US-104-0352 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

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

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HIV z równoczesnym zakażeniem HBV po przerwaniu leczenia dizoproksylem tenofowiru wystąpiły dowiedzione klinicznie i laboratoryjnie objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

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

#### Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

#### *Dane dotyczące HIV*

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

#### *Dane dotyczące HBV*

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

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

#### Skuteczność kliniczna

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

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

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

W obu tych badaniach dizoproksyl tenofowiru znacząco przewyższał adefowir dipiwoksyli odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności - odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miano DNA HBV < 400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większym odsetkiem pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia adefowirem dipiwoksyli w dawce 10 mg. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksyli miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

**Tabela 3: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i ujemnym HBeAg oraz dodatnim HBeAg w 48. tygodniu**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana zmniejszenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana aktywność AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia pacjentom zmieniono lek na dizoproksyl tenofowiru w fazie otwartej próby. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były utrzymane kontynuowanym leczeniem dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>l</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyłączeniem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

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

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

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

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

<sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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



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

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

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

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

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

<sup>d</sup>48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

#### *Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

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

#### *Doświadczenie u pacjentów z utrzymującą się replikacją wirusa (badanie GS-US-174-0106)*

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

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

Badanie GS-US-174-0108 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z czynną kontrolą badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dizoproksylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. W grupie badanej leczonej dizoproksylem tenofowiru, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT

w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było wcześniej przez co najmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksyli, a 9 z 45 pacjentów (20%) miało na początku badania mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyli. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

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

Ogólnie, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru *versus* dizoproksyl tenofowiru (patrz poniższa Tabela 7).

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Emtrycytabina 200 mg, dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
<b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu AE wynikającego z leczenia)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%)</b> $< 400$ kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AIAT n (%)</b> prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>zmniejszenie wartości CPT o <math>\geq 2</math> punkty w porównaniu do wartości początkowej</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana wartości CPT w porównaniu do wartości początkowej</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana wartości MELD w porównaniu do wartości początkowej</b>	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV  $\geq 1\ 000$  j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. Stu czterdziestu jeden i 139 dorosłych pacjentów było zrandomizowanych do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup leczenia: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l, odpowiednio.

Po 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) zrandomizowanych do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a u 51 z 79 pacjentów (65%) znormalizowała się aktywność AlAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a u 59 z 83 pacjentów (71%) znormalizowała się aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, u 16 z 65 pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. U dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

#### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo zrandomizowanych do otrzymywania leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n=39), 96. (n=24), 144. (n=6), 192. (n=5), 240. (n=4), 288. (n=6) i 384. (n=2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie rozwinęły się mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

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

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 168 tygodni. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 6/8 pacjentów z DNA HBV >400 kopii/ml w tygodniu 48. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru. Analizy genotypowe przeprowadzono u 5 osób w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru po tygodniu 48. U żadnej z tych osób nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wirerii (DNA HBV >400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym przyjmowania TDF. Wśród nich, dane sekwencyjne z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115), 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo zaślepiony dizoproksyl tenofowiru do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo leczenie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przez 72 tygodnie, a następnie 52/54 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru (grupa PLB-TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8).

W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepionego leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu. W tych wyizolowanych szczepach do 48., 96., 144. lub 192. tygodnia nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

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

U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa próbą) w grupach otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i

-0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

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

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

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

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* w badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do < 18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV  $\geq$  105 kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ( $\geq 2 \times$  górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie przeciw-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydami, niezawierające dizoproksylu tenofowiru (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu, ogólnie 88% (46/52) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 20) i pacjentów

uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydziestu jeden z 32 pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 osoba)	0%	3,8% (2 osoby)	3,7% (2 osoby)

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 osoba)
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy.

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

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

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 10<sup>5</sup> kopii/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skriningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej dizoproksyl tenofowiru osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była również podobna u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg na początku badania, 77% (43/56) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 75,0% (3/4) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Dystrybucja genotypów HBV na początku badania była podobna dla grupy TDF i grupy placebo. Większość pacjentów była zarażona genotypami C (43,8%) albo D (41,6%), natomiast genotypy A i B występowały rzadziej z podobną częstością (po 6,7% każdy). Tylko u 1 pacjenta zrandomizowanego do grupy TDF występował genotyp E na początku badania. Ogólnie odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu była podobna dla zakażeń genotypami A, B, C i E wirusa [75-100% pacjentów osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu]. Odpowiedź wśród pacjentów zarażonych genotypem D była mniejsza (55%).

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego, randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1% (18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AIAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C

(80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (55%).

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

**Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania, w 48. oraz 192. tygodniu**

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

<sup>a</sup> U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD  $\geq 4\%$  po 48. tygodniu

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



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Płeć

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

### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg i u 23 zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat (patrz Tabela 10 poniżej). Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u tych dzieci i młodzieży otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 6,5 mg/kg masy ciała dizoproksylu tenofowiru do maksymalnej dawki 245 mg, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

**Tabela 10 : średnie ( $\pm$  SD) parametry farmakokinetyczne tenofowiru według grup wiekowych dla dzieci i młodzieży**

Dawka i postać	245 mg tabletki powlekana od 12 do < 18 lat (n = 8)	6,5 mg/kg granulaty od 2 do < 12 lat (n = 23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* narażenie na tenofowir w stanie stacjonarnym u pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustnie dawkę dobową wynoszącą 245 mg dizoproksylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

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

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny ( $CrCl$ ) (czynność prawidłowa -  $CrCl > 80$  ml/min; lekkie zaburzenia -  $CrCl = 50-79$  ml/min; umiarkowane zaburzenia -  $CrCl = 30-49$  ml/min oraz ciężkie zaburzenia -  $CrCl = 10-29$  ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z  $CrCl > 80$  ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

#### Ocena ryzyka dla środowiska

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian (E572)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana

#### *Otoczka*

Glicerolu trioctan (E1518)  
Hypromeloza (E464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 163 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 163 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 104 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Białe tabletki powlekane o okrągłym kształcie i średnicy 10,7 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „200”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Viread 163 mg tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

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

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

Produkt Viread 163 mg tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

## Dawkowanie

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

Zalecana dawka w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała od 22 kg do < 28 kg, które są w stanie połykać tabletki powlekane, to jedna tabletka 163 mg przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych Viread 123 mg tabletki powlekane i Viread 204 mg tabletki powlekane odnośnie leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała odpowiednio 17 kg do < 22 kg i od 28 kg do < 35 kg.

Produkt Viread jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat, o masie ciała < 17 kg lub które nie są w stanie połykać tabletek powlekanych. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Viread 33 mg/g granulatu.

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

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

### Czas trwania leczenia dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy) lub do czasu potwierdzenia serokonwersji HBs lub do czasu utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej, (tj. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem regularnej kontroli aktywności AIAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

### *Pominięta dawka*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

W przypadku przerwania podawania tabletek powlekanych Viread 163 mg pacjentom równocześnie zakażonym HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane Viread 163 mg należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Uwagi ogólne

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Należy pouczyć pacjentów, że nie udowodniono, aby dizoproksyl tenofowiru zapobiegał przenoszeniu HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

#### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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



## Wpływ na nerki i kości u dorosłych

### *Wpływ na nerki*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i u pacjentów zakażonych HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

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

## Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

### *Wpływ na nerki*

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

### *Monitorowanie czynności nerek*

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

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek dziecka otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie

glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

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

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

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Wpływ na kości*

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

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

#### Schorzenia wątroby

Tenofowir i dizoproksyl tenofowiru nie są metabolizowane przez enzymy wątrobowe. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u niezakażonych HIV dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia. Nie obserwowano istotnych zmian farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Zaostrzenia zapalenia wątroby*

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

*Zaostrzenia po przerwaniu leczenia:* gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego zaostrzenia, w tym przypadki kończące się zgonem. Czynność wątroby należy okresowo monitorować, zarówno klinicznie, jak i laboratoryjnie, przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W odpowiednich przypadkach może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

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

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

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

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C  
Wykazano, że równoczesne podawanie dizoprosylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoprosyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoprosylu tenofowiru podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i dizoprosylu tenofowiru podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir równocześnie z dizoprosylem tenofowiru i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoprosylem tenofowiru.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

### Martwica kości

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

### Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Viread 163 mg zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

#### *Dydanozyna*

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

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

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

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

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

#### Inne interakcje

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

**Tabela 1: interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).  Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.)  + dolutegrawir (50 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 65%  C<sub>max</sub>: ↑ 61%  C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: 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>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg 1 x d.)<sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%  Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% C <sub>min</sub> : ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

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

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

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

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

##### Ciąża

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

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

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

### Karmienie piersią

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

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by matki zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów podczas leczenia, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

*Badania kliniczne HIV-1:* ocena działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru oparta jest na danych o bezpieczeństwie, pochodzących z badań klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w Tabeli 2.

Ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HIV-1 oparta jest na doświadczeniach z dwóch badań z udziałem 653 uprzednio leczonych dorosłych pacjentów przyjmujących przez 24 tygodnie dizoproksyl tenofowiru (n = 443) lub placebo (n = 210) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 600 dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów, poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem 245 mg

dizoprosylu tenofowiru (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, w których 641 dorosłym pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby podawano przez 48 tygodnie leczenie dizoprosylem tenofowiru w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowirem dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa dizoprosylu tenofowiru. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, tempo rocznego pogorszenia się czynności nerek od rozpoczęcia badania, zgłoszone u pacjentów leczonych dizoprosylem tenofowiru wynosiło -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (według wzoru MDRD).

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa dizoprosylu tenofowiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślełą próbą i czynną grupą kontrolną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni dizoprosylem tenofowiru (n = 45) lub emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

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

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

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych dizoprosylu tenofowiru w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 pacjentów z opornością na lamiwudynę otrzymywało leczenie dizoprosylem tenofowiru (n = 141) lub emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru (n = 139) przez 240 tygodni.

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

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

Częstość występowania	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadko:	kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
często:	zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>3</sup>
niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1,2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia

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

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu dizoproksylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Częstość występowania tego działania niepożądanego została oszacowana na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z różnych badań klinicznych, w których oceniano stosowanie TDF u pacjentów zakażonych HBV. Patrz także punkty 4.4 i 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Kwasica mleczanowa*

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

### *HIV-1:*

#### *Parametry metaboliczne*

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

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

#### *Martwica kości*

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

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

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

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

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia zakażenia HBV występowały dowody klinicznego i laboratoryjnego zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

#### *HIV-1*

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

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

W badaniu GS-US-104-0352 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

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

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HIV z równoczesnym zakażeniem HBV po przerwaniu leczenia dizoproksylem tenofowiru wystąpiły dowiedzione klinicznie i laboratoryjnie objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

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

#### Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

#### *Dane dotyczące HIV*

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

#### *Dane dotyczące HBV*

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



*Oporność*: nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). W badaniach komórkowych szczepy HBV z ekspresją mutacji rtV173L, rtL180M oraz rtM204I/V związanych z opornością na lamiwudynę i telbivudynę wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,7 do 3,4-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V oraz rtM250V związanych z opornością na entekawir wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,6 do 6,9-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji opornościowych rtA181V oraz rtN236T związanych z adefowirem wykazały wrażliwość na tenofowir od 2,9- do 10-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Wirusy z mutacją rtA181T pozostawały wrażliwe na tenofowir przy wartościach EC50 1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

#### Skuteczność kliniczna

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

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

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

W obu tych badaniach dizoproksyl tenofowiru znacząco przewyższał adefowir dipiwoksyli odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności - odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miano DNA HBV < 400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większym odsetkiem pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia adefowirem dipiwoksyli w dawce 10 mg. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksyli miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

**Tabela 3: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i ujemnym HBeAg oraz dodatnim HBeAg w 48. tygodniu**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 ( dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana zmniejszenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana aktywność AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja HBsAg zanik/serokonwersja	nd. 0/0	nd. 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

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

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia pacjentom zmieniono lek na dizoproksyl tenofowiru w fazie otwartej próby. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były utrzymane kontynuowanym leczeniem dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>l</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyłączeniem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

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

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

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

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

<sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup>48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

#### *Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

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

#### *Doświadczenie u pacjentów z utrzymującą się replikacją wirusa (badanie GS-US-174-0106)*

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

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

Badanie GS-US-174-0108 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z czynną kontrolą badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dizoproksylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. W grupie badanej leczonej dizoproksylem tenofowiru, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT

w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było wcześniej przez co najmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksyli, a 9 z 45 pacjentów (20%) miało na początku badania mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyli. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

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

Ogólnie, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru *versus* dizoproksyl tenofowiru (patrz poniższa Tabela 7).

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Emtrycytabina 200 mg, dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
<b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu AE wynikającego z leczenia)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%)</b> $< 400$ kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AIAT n (%)</b> prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>zmniejszenie wartości CPT o <math>\geq 2</math> punkty w porównaniu do wartości początkowej</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana wartości CPT w porównaniu do wartości początkowej</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana wartości MELD w porównaniu do wartości początkowej</b>	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo zrandomizowanych do otrzymywania leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n=39), 96. (n=24), 144. (n=6), 192. (n=5), 240. (n=4), 288. (n=6) i 384. (n=2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie rozwinęły się mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

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

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 168 tygodni. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 6/8 pacjentów z DNA HBV >400 kopii/ml w tygodniu 48. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru. Analizy genotypowe przeprowadzono u 5 osób w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru po tygodniu 48. U żadnej z tych osób nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wirerii (DNA HBV >400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym przyjmowania TDF. Wśród nich, dane sekwencyjne z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115), 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo zaślepiiony dizoproksyl tenofowiru do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo leczenie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przez 72 tygodnie, a następnie 52/54 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru (grupa PLB-TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8).

W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepionego leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu. W tych wyizolowanych szczepach do 48., 96., 144. lub 192. tygodnia nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

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

U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa próbą) w grupach otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i



-0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

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

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

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

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* w badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do < 18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV  $\geq$  105 kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ( $\geq 2 \times$  górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie przeciw-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydamy, niezawierające dizoproksylu tenofowiru (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu, ogólnie 88% (46/52) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 20) i pacjentów

uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydziestu jeden z 32 pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 osoba)	0%	3,8% (2 osoby)	3,7% (2 osoby)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 osoba)
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy.

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

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

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 10<sup>5</sup> kopii/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skринingu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej dizoproksyl tenofowiru osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu.

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

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1%

(18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C (80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (55%).

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

**Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania, w 48. oraz w 192. tygodniu**

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

<sup>a</sup> U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD  $\geq 4\%$  po 48. tygodniu.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

### Wełnianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Płeć

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

### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

*HIV-1*: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg i u 23 zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat (patrz Tabela 10 poniżej). Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u tych dzieci i młodzieży otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg dizoprosylu tenofowiru lub 6,5 mg/kg masy ciała dizoprosylu tenofowiru do maksymalnej dawki 245 mg, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru.

**Tabela 10: średnie ( $\pm$  SD) parametry farmakokinetyczne tenofowiru według grup wiekowych dla dzieci i młodzieży**

Dawka i postać	245 mg tabletki powlekana od 12 do < 18 lat (n = 8)	6,5 mg/kg granulaty od 2 do < 12 lat (n = 23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*: narażenie na tenofowir w stanie stacjonarnym u pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustnie dawkę dobową wynoszącą 245 mg dizoprosylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru.

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

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny ( $CrCl$ ) (czynność prawidłowa -  $CrCl > 80$  ml/min; lekkie zaburzenia -  $CrCl = 50-79$  ml/min; umiarkowane zaburzenia -  $CrCl = 30-49$  ml/min oraz ciężkie zaburzenia -  $CrCl = 10-29$  ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z  $CrCl > 80$  ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

#### Ocena ryzyka dla środowiska

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian (E572)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana

#### *Otoczka*

Glicerolu trioctan (E1518)  
Hypromeloza (E464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia



**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/006

EU/1/01/200/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 204 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 204 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 130 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o wymiarach 15,4 mm x 7,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „250”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Viread 204 mg tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

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

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

Produkt Viread 204 mg tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

## Dawkowanie

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

Zalecana dawka w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała od 28 kg do < 35 kg, które są w stanie połykać tabletki powlekane, to jedna tabletka 204 mg przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych Viread 123 mg tabletki powlekane i Viread 163 mg tabletki powlekane odnośnie leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała odpowiednio od 17 kg do < 22 kg i od 22 kg do < 28 kg.

Produkt Viread jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g do stosowania w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat, o masie ciała < 17 kg lub którzy nie są w stanie połykać tabletek powlekanych. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Viread 33 mg/g granulatu.

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

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

### Czas trwania leczenia dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy), do czasu potwierdzenia serokonwersji HBs lub do czasu utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej (tj. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem prowadzenia okresowych kontroli aktywności AlAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

### *Pominięta dawka*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

W przypadku przerwania podawania tabletek powlekanych Viread 204 mg pacjentom równocześnie zakażonym HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane Viread 204 mg należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Uwagi ogólne

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

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

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

#### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

## Wpływ na nerki i kości u dorosłych

### *Wpływ na nerki*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i u pacjentów zakażonych HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

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

## Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

### *Wpływ na nerki*

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

### *Monitorowanie czynności nerek*

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

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek dziecka otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie

glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

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

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

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Wpływ na kości*

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

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

#### Schorzenia wątroby

Tenofowir i dizoproksyl tenofowiru nie są metabolizowane przez enzymy wątrobowe. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u niezakażonych HIV dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia. Nie obserwowano istotnych zmian farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Zaostrzenia zapalenia wątroby*

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

*Zaostrzenia po przerwaniu leczenia:* gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przegrali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego zaostrzenia, w tym przypadki kończące się zgonem. Czynność wątroby należy okresowo monitorować, zarówno klinicznie, jak i laboratoryjnie, przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W odpowiednich przypadkach może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

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

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

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

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C  
Wykazano, że równoczesne podawanie dizoprosylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoprosyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoprosylu tenofowiru podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i dizoprosylu tenofowiru podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir równocześnie z dizoprosylem tenofowiru i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoprosylem tenofowiru.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

### Martwica kości

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



### Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Viread 204 mg zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

#### *Dydanozyna*

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

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

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

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

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

#### Inne interakcje

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

**Tabela 1: interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).  Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: 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>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg 1 x d.)<sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

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

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

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

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

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

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

### Karmienie piersią

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

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. Choć dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by matki zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Gwałtowne zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów podczas leczenia, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

dizoproksylu tenofowiru (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, w których 641 dorosłym pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby podawano przez 48 tygodnie leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowirem dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa dizoproksylu tenofowiru. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, tempo rocznego pogorszenia się czynności nerek od rozpoczęcia badania, zgłoszone u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru wynosiło -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (według wzoru MDRD).

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślełą próbą i czynną grupą kontrolną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni dizoproksylem tenofowiru (n = 45) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

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

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

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 pacjentów z opornością na lamiwudynęotrzymywało leczenie dizoproksylem tenofowiru (n = 141) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 139) przez 240 tygodni.

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

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

Częstość występowania	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadko:	kwasicca mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
często:	zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>3</sup>
niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1,2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia

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

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu dizoproksylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Częstość występowania tego działania niepożądanego została oszacowana na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z różnych badań klinicznych, w których oceniano stosowanie TDF u pacjentów zakażonych HBV. Patrz także punkty 4.4 i 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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



### *Kwasica mleczanowa*

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

### *HIV-1:*

#### *Parametry metaboliczne*

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

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

#### *Martwica kości*

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

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

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

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

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia zakażenia HBV występowały dowody klinicznego i laboratoryjnego zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

#### *HIV-1:*

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

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

W badaniu GS-US-104-0352 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

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

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HIV z równoczesnym zakażeniem HBV po przerwaniu leczenia dizoproksylem tenofowiru wystąpiły dowiedzione klinicznie i laboratoryjnie objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

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

#### Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

#### *Dane dotyczące HIV*

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

#### *Dane dotyczące HBV*

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

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

#### Skuteczność kliniczna

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

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

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

W obu tych badaniach dizoproksyl tenofowiru znacząco przewyższał adefowir dipiwoksyli odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności - odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miano DNA HBV < 400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większym odsetkiem pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia mg adefowirem dipiwoksyli w dawce 10 mg. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksyli miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

**Tabela 3: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i ujemnym HBeAg oraz dodatnim HBeAg w 48. tygodniu**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksyli 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 ( dodatni HBeAg)	
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 125	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana zmniejszenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana aktywność AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja HBsAg zanik/serokonwersja	nd. 0/0	nd. 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

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

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia pacjentom zmieniono lek na dizoproksyl tenofowiru w fazie otwartej próby. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były utrzymane kontynuowanym leczeniem dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>l</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyłączeniem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

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

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

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

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

<sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

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

<sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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



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

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

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

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

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

<sup>d</sup>48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

#### *Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

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

#### *Doświadczenie u pacjentów z utrzymującą się replikacją wirusa (badanie GS-US-174-0106)*

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

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

Badanie GS-US-174-0108 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z czynną kontrolą badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dizoproksylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. W grupie badanej leczonej dizoproksylem tenofowiru, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT

w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było wcześniej przez co najmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksyli, a 9 z 45 pacjentów (20%) miało na początku badania mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyli. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

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

Ogólnie, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru *versus* dizoproksyl tenofowiru (patrz poniższa Tabela 7).

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Emtrycytabina 200 mg, dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n=45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
<b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu AE wynikającego z leczenia)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%)</b> $< 400$ kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AIAT n (%)</b> prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>zmniejszenie wartości CPT o <math>\geq 2</math> punkty w porównaniu do wartości początkowej</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana wartości CPT w porównaniu do wartości początkowej</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana wartości MELD w porównaniu do wartości początkowej</b>	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV  $\geq$  1 000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. Stu czterdziestu jeden i 139 dorosłych pacjentów było zrandomizowanych do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup leczenia: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l, odpowiednio.

Po 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) zrandomizowanych do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a u 51 z 79 pacjentów (65%) znormalizowała się aktywność AlAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a u 59 z 83 pacjentów (71%) znormalizowała się aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, u 16 z 65 pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. U dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

#### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo zrandomizowanych do otrzymywania leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n=39), 96. (n=24), 144. (n=6), 192. (n=5), 240. (n=4), 288. (n=6) i 384. (n=2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie rozwinęły się mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

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

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 168 tygodni. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 6/8 pacjentów z DNA HBV >400 kopii/ml w tygodniu 48. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru. Analizy genotypowe przeprowadzono u 5 osób w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru po tygodniu 48. U żadnej z tych osób nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało dizoproksyl tenofowiru do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wiremii (DNA HBV >400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym przyjmowania TDF. Wśród nich, dane sekwencyjne z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas leczenia były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115), 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo zaślepiony dizoproksyl tenofowiru do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) otrzymywało początkowo leczenie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przez 72 tygodnie, a następnie 52/54 pacjentów leczonych było dizoproksylem tenofowiru (grupa PLB-TDF). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8).

W wyizolowanych szczepach nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu u dzieci i młodzieży (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepionego leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu. W tych wyizolowanych szczepach do 48., 96., 144. lub 192. tygodnia nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

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

U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa próbą) w grupach otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i

-0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

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

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

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

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* w badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do < 18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV  $\geq$  105 kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ( $\geq 2 \times$  górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie przeciw-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydamy, niezawierające dizoproksylu tenofowiru (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu, ogólnie 88% (46/52) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 20) i pacjentów

uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydziestu jeden z 32 pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 osoba)	0%	3,8% (2 osoby)	3,7% (2 osoby)

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 osoba)
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy.

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

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

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 10<sup>5</sup> kopii/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skriningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu.

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

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1% (18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AIAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej

z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C (80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (55%).

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

**Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania, w 48. oraz w 192. tygodniu**

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

<sup>a</sup> U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD  $\geq 4\%$  po 48. tygodniu.

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



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Płeć

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

### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

*HIV-1*: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg i u 23 zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat (patrz Tabela 10 poniżej). Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u tych dzieci i młodzieży otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg dizoprosylu tenofowiru lub 6,5 mg/kg masy ciała dizoprosylu tenofowiru do maksymalnej dawki 245 mg, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru.

**Tabela 10 : średnie ( $\pm$  SD) parametry farmakokinetyczne tenofowiru według grup wiekowych dla dzieci i młodzieży**

Dawka i postać	245 mg tabletki powlekana od 12 do < 18 lat (n = 8)	6,5 mg/kg granulaty od 2 do < 12 lat (n = 23)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*: narażenie na tenofowir w stanie stacjonarnym u pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustnie dawkę dobową wynoszącą 245 mg dizoprosylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru.

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

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoprosylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa - CrCl > 80 ml/min; lekkie zaburzenia - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl > 80 ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

#### Ocena ryzyka dla środowiska

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian (E572)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana

#### *Otoczka*

Glicerolu trioctan (E1518)  
Hypromeloza (E464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/008

EU/1/01/200/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 245 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 156 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Jasnoniebieskie tabletki powlekane w kształcie migdała, o wymiarach 16,8 mm × 10,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GILEAD” oraz „4331”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „300”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

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

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

Produkt Viread 245 mg tabletki powlekane wskazany jest również do leczenia zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

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

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

Produkt Viread 245 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

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

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

Produkt Viread 245 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

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

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg:*

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

Produkt Viread jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych lub młodzieży, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna.

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

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

### Czas trwania leczenia dorosłych i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej (tj. przez

co najmniej 3 lata), pod warunkiem prowadzenia okresowych kontroli aktywności AlAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia ewentualnego późnego nawrotu wirusologicznego. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Viread jest również dostępny w postaci granulatu do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat i w postaci tabletek o zmniejszonej mocy do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych Viread 33 mg/g granulatu i Viread 123 mg tabletki powlekane, Viread 163 mg tabletki powlekane i Viread 204 mg tabletki powlekane.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dzieci zakażonych HIV-1 u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

#### *Pominięta dawka*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### Dorośli

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

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

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



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

U pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować dizoproksyl tenofowiru w postaci granulatu, można wydłużyć przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami produktu Viread 245 mg tabletki powlekane. Podawanie 245 mg dizoproksylu tenofowiru co 48 godzin jest możliwe w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy, ale nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

U pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować dizoproksyl tenofowiru w postaci granulatu i w przypadku braku dostępu do leczenia alternatywnego, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami produktu Viread 245 mg tabletki powlekane.

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

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

Powyższe dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami produktu Viread 245 mg tabletki powlekane nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Dlatego też należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

#### Sposób podawania

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

Dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych dostępny jest dizoproksyl tenofowiru w postaci granulatu. Jednak w wyjątkowych przypadkach Viread 245 mg tabletki powlekane można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Uwagi ogólne

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

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

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

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

#### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

#### Wpływ na nerki i kości u dorosłych

##### *Wpływ na nerki*

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

##### *Monitorowanie czynności nerek*

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

##### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregoś dorosłego pacjenta otrzymującego dizoproksyl tenofowiru stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do  $< 50$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do  $< 50$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

### *Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

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

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

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

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

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

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i u pacjentów zakażonych HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

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

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

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

#### *Wpływ na nerki*

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

#### *Monitorowanie czynności nerek*

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

#### *Postępowanie związane z nerkami*

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Wpływ na kości*

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

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

#### Schorzenia wątroby

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

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

#### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

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

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

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

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

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

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

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

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

#### Martwica kości

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt Viread 245 mg, tabletki powlekane, zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

#### *Dydanozyna*

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

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

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

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

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

#### Inne interakcje

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

**Tabela 1: interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi**

<b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)</b>	<b>Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru</b>
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).  Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Entekawir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Podczas równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↑ 142%  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

<b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)</b>	<b>Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru</b>
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg 1 x d.)<sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

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

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

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

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

##### Ciąża

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

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

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

### Karmienie piersią

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

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

dizoproksylu tenofowiru (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

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

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

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

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

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 pacjentów z opornością na lamiwudynę otrzymywało leczenie dizoproksylem tenofowiru (n = 141) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 139) przez 240 tygodni.

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

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

Częstość występowania	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadko:	kwasicca mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	Wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
często:	zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>3</sup>
niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1,2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	Astenia
często:	Zmęczenie

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

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu dizoproksylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Częstość występowania tego działania niepożądanego została oszacowana na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z różnych badań klinicznych, w których oceniano stosowanie TDF u pacjentów zakażonych HBV. Patrz także punkty 4.4 i 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

niepełnego przywrócenia czynność nerek mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

#### *Kwasica mleczanowa*

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

#### *HIV-1:*

##### *Parametry metaboliczne*

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

##### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

##### *Martwica kości*

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

##### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

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

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

##### *HIV-1*

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

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U zakażonej HIV-1 młodzieży wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały dizoproksyl tenofowiru, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo. U zakażonych HIV-1 dzieci wskaźniki Z-score BMD obserwowane

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

W badaniu GS-US-104-0352 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

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

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Viread (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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



## Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

#### *Dane dotyczące HIV*

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/ $\text{mm}^3$ , średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4  $\log_{10}$  kopii/ml

(u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło  $< 5\ 000$  kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253 pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% - mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% - mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

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

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

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

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

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

### *Dane dotyczące HBV*

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

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksyli miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

**Tabela 3: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 48. tygodniu.**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 125	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana obniżenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%)</b> < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy.

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

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77%

i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>l</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

nd. = nie dotyczy

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

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

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

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

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

<sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-dizoproksyl tenofowiru).

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

<sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

#### *Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

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

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

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

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

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dizoproksylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej dizoproksylem

tenofowiru, początkowa średnią wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV  $\geq$  1 000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

Po 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a 51 z 79 pacjentów (65%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a 59 z 83 pacjentów (71%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, u 16 z 65 pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. U dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

#### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

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

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

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

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115) 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa dizoproksyl tenofowiru -dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało placebo z zastosowaniem metody ślepej próby przez 72 tygodnie i 52/54 pacjentów otrzymało później dizoproksyl tenofowiru (grupa PLB-dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8). W wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu dzieci i młodzieży (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepienia leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoproksylem tenofowiru prowadzone metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml. W tych wyizolowanych szczepach nie stwierdzono do 48., 96., 144. lub 192. tygodnia substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

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

U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa

próbą) w grupach otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

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

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

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

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

dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydzieści jeden z 32 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	dizoproksyl tenofowiru- dizoproksyl tenofowiru	PLB- dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru- dizoproksyl tenofowiru	PLB- dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru- dizoproksyl tenofowiru	PLB- dizoproksyl tenofowiru
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)
Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy

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

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

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 10<sup>5</sup> kopii/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skriningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu.

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

< 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu]. Odpowiedź wśród pacjentów zarażonych genotypem D była mniejsza (55%).

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1% (18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C (80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (55%).

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

**Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania, w 48. oraz w 192. tygodniu**

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

<sup>a</sup> U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD  $\geq 4\%$  po 48. tygodniu.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani dizoproksyl tenofowiru ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ponadto, w stężeniach znacznie przekraczających (około 300-krotnie) stężenia obserwowane w warunkach *in vivo*, tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamował metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w metabolizmie leków (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 lub CYP1A1/2). Dizoproksyl tenofowiru w stężeniu 100  $\mu\text{mol/l}$  nie oddziaływał na żaden

z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie zaobserwowano mały (6%), lecz statystycznie znaczący spadek metabolizmu substratu CYP1A1/2. W oparciu o te dane, nie wydaje się prawdopodobne wystąpienie znaczących klinicznie interakcji między dizoproksylem tenofowiru i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP450.

#### Eliminacja

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

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

#### Liniowość lub nieliniowość

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

#### Wiek

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

#### Płeć

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

#### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

#### Dzieci i młodzież

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

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*: narażenie na tenofowir w stanie stacjonarnym u pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustną dawkę dobową wynoszącą 245 mg dizoproksylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

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

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki dizoproksylu tenofowiru w postaci tabletek 245 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub z zaburzeniami czynności nerek.



### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa - CrCl > 80 ml/min; lekkie zaburzenia - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl > 80 ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, iż podczas podawania leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy  $C_{\min}$  niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznanne.

U pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) (CrCl < 10 ml/min) wymagających hemodializy, stężenia tenofowiru pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastały w ciągu 48 godzin, osiągając średnie  $C_{\max}$  rzędu 1 032 ng/ml oraz średnie  $AUC_{0-48h}$  rzędu 42 857 ng·h/ml.

U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min lub u pacjentów już mających ESRD i wymagających dializy, zaleca się zmianę przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami 245 mg dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.2).

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów niepoddawanych hemodializie, z klirensem kreatyniny < 10 ml/min ani pacjentów z ESRD leczonych dializą otrzewnową lub dializowanych w inny sposób.

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

Dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{\max}$  oraz  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W nieproliferujących ludzkich jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC) okres półtrwania difosforanu tenofowiru określono na około 50 godzin, podczas gdy w PBMC stymulowanych fitohemaglutyniną wynosił on około 10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako osteomalacja (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej

5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych; toksyczne oddziaływanie na kośćce występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach, wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak dizoprosyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około-pourodzeniowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna dizoprosyl tenofowiru i jej główne produkty przemiany pozostają trwale w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian (E572)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana

#### *Otoczka*

Glicerolu trioctan (E1518)  
Hypromeloza (E464)  
Barwnik indygo karmin aluminiowy (E132)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/001  
EU/1/01/200/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 33 mg/g granulat

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda miarka dostarcza jeden gram granulatu zawierający 33 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden gram granulatu zawiera 622 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Biały granulat powlekany o zamaskowanym smaku.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Viread 33 mg/g granulat w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 6 lat i powyżej 6 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna.

Produkt Viread 33 mg/g granulat w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest również do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna.

U osób dorosłych wykaz korzyści, jakie daje Viread w zakażeniu HIV-1, oparto na wynikach jednego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, obejmującego także pacjentów z wysokim mianem wirusa (> 100 000 kopii/ml) oraz badań z udziałem pacjentów uprzednio poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zakończonej niepowodzeniem na wczesnym jej etapie (< 10 000 kopii/ml, gdzie większość pacjentów miała < 5 000 kopii/ml), zaś Viread dodano do ustalonego schematu terapii podstawowej (zasadniczo obejmującej trzy leki).

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Viread pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.

#### *Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B*

Viread 33 mg/g granulat jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1)

- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Produkt Viread 33 mg/g granulat wskazany jest również do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna:

- z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością ALAT w surowicy lub potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci, patrzpunkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV i (lub) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Dawkowanie

#### *HIV-1 i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg:*

Zalecana dawka produktu Viread do leczenia HIV lub do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg, co odpowiada 7,5 miarkom granulatu, przyjmowane raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Produkt Viread jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 245 mg do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, o masie ciała  $\geq 35$  kg

*Dzieci w wieku od 2 do < 12 lat:*

Zalecana dawka to 6,5 mg dizoproksylu tenofowiru na kilogram masy ciała, przyjmowane raz na dobę, z posiłkiem. Patrz Tabela 1.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dla dawki 6,5 mg/kg granulatu. Z tego powodu konieczne jest ścisłe monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

**Tabela 1: dawkowanie u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat**

Masa ciała (kg)	Raz na dobę Miarki granulatu	Dawka całkowita (mg) dizoproksylu tenofowiru
10 do < 12	2	65
12 do < 14	2,5	82
14 do < 17	3	98
17 do < 19	3,5	114
19 do < 22	4	131
22 do < 24	4,5	147
24 do < 27	5	163
27 do < 29	5,5	180
29 do < 32	6	196
32 do < 34	6,5	212
34 do < 35	7	229
$\geq 35$	7,5	245

Produkt Viread jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 123 mg, 163 mg, 204 mg do leczenia zakażenia HIV-1 i przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała  $\geq 17$  i < 35 kg, dla których odpowiednia jest stała postać farmaceutyczna. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych produktów leczniczych.

Decyzję o leczeniu dzieci i młodzieży należy podejmować po starannym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta i z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży, w tym wartości informacji histologicznych z początku leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z długotrwałej supresji wirusa w przypadku kontynuowania leczenia w stosunku do ryzyka przedłużonego leczenia, w tym pojawienia się wirusa zapalenia wątroby typu B opornego na leczenie i niepewności związanych z długotrwałym wpływem toksycznym na kości i nerki (patrz punkt 4.4).

Aktywność AlAT w surowicy powinna być trwale zwiększona przez co najmniej 6 miesięcy przed leczeniem dzieci i młodzieży z wyrównaną czynnością wątroby w związku z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, i przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg.

#### Czas trwania leczenia dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznan. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe potwierdzonym w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępach co najmniej 3-6 miesięcy) lub do czasu potwierdzenia serokonwersji HBs lub do czasu utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej (t.j. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem prowadzenia regularnej kontroli aktywności AlAT i DNA HBV w surowicy po przerwaniu leczenia, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

Nie zaleca się przerywania leczenia u dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby.

#### *Pominięta dawka*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Viread i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Viread z posiłkiem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Viread i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Viread u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną dawkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Viread, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Tenofowir wydalany jest przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wzrasta narażenie na działanie tenofowiru.

### Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dizoproksyl tenofowiru należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia. U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/min zalecane jest dostosowywanie dawki granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru.

#### *Lekkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min)*

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem 245 mg dizoproksylu tenofowiru, co odpowiada 7,5 miarkom granulatu, raz na dobę, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dostosowywanie dawki dobowej granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy. Dane farmakokinetyczne z modelowania nie były potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min)*

Zaleca się podawanie 132 mg (4 miarki) granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru raz na dobę.

#### *Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie*

U pacjentów z klirens kreatyniny 20-29 ml/min zaleca się podawanie 65 mg (2 miarki) granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru raz na dobę.

U pacjentów z klirens kreatyniny 10-19 ml/min zaleca się podawanie 33 mg (1 miarka) granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru raz na dobę.

Pacjenci poddawani hemodializie: 16,5 mg (0,5 miarki) granulatu zawierającego 33 mg/g dizoproksylu tenofowiru można podawać po ukończeniu każdego 4-godzinnego zabiegu hemodializy.

Powyższe modyfikacje dawek nie były potwierdzone w badaniach klinicznych. Dlatego też należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirens kreatyniny < 10 ml/min niepoddawanych hemodializie.

### Dzieci i młodzież

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania podawania produktu Viread pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z równoczesnym zakażeniem HIV lub bez, konieczna jest ścisła obserwacja w celu wykrycia u nich objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt Viread granulatu należy odmierzać za pomocą miarki do dawkowania znajdującej się w opakowaniu. Jedna płaska miarka dostarcza 1 g granulatu zawierający 33 mg dizoproksylu tenofowiru. Produkt Viread granulatu należy mieszać w pojemniku z miękkim pokarmem, niewymagającym przeżuwania, na przykład jogurtem, musem jabłkowym lub pokarmem dla niemowląt. Wymagana jest jedna łyżka stołowa (15 ml) miękkiego pokarmu na jedną płaską miarkę granulatu. Cała mieszanka powinna być natychmiast spożyta. Nie mieszać granulatu Viread z płynami.

Produkt Viread należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem leczenia dizoproksylem tenofowiru należy każdemu pacjentowi zakażonemu HBV zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz poniżej *Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B*).

### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Należy pouczyć pacjentów, iż nie udowodniono, aby dizoproksyl tenofowiru zapobiegał przenoszeniu HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

Podczas stosowania schematu leczenia uwzględniającego przyjmowanie raz na dobę dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano wysoki odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV.



## Wpływ na nerki i kości u dorosłych

### *Wpływ na nerki*

Tenofowir jest eliminowany głównie przez nerki. Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

### *Monitorowanie czynności nerek*

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia dizoproksylem tenofowiru zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek dorosłego pacjenta otrzymującego dizoproksyl tenofowiru stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do  $< 50$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do  $< 50$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

### *Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

Należy unikać podawania dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (np. aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania dizoproksylu tenofowiru i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień monitorować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli dizoproksyl tenofowiru podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono występowanie większego ryzyka zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek, należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Nie przeprowadzano badań klinicznych nad dizoproksylem tenofowiru z udziałem pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wydalone za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej, w tym białek nośnikowych ludzkiego nośnika anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 lub MRP 4 (np. cydofowir, znany produkt leczniczy o działaniu nefrotoksycznym). Te nerkowe białka nośnikowe mogą warunkować wydzielanie kanalikowe oraz częściowo eliminację tenofowiru oraz cydofowiru przez nerki. Dlatego też farmakokinetyka tych produktów leczniczych wydalanych za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej, w tym białek nośnikowych hOAT 1 i 3 lub MRP 4, mogłaby ulec zmianie, gdyby były one podawane równocześnie. O ile nie jest to wyraźnie konieczne, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, które są wydalone za pośrednictwem takiej samej drogi nerkowej, jednak jeśli nie można tego uniknąć, należy co tydzień monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania dizoproksylu tenofowiru było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min).

### *Dorośli pacjenci z klirensem kreatyniny < 50 ml/min, w tym pacjenci poddawani hemodializie*

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu dizoproksyl tenofowiru należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają potencjalne zagrożenia. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) należy dostosować dawkę dobową i ściśle obserwować czynność nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i u pacjentów zakażonych HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

### Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności, co do długotrwałego wpływu toksycznego na kości i nerki. Ponadto nie można w pełni stwierdzić odwracalności działania nefrotoksycznego. Z tego powodu zalecane jest podejście multidyscyplinarne w celu odpowiedniego indywidualnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka leczenia, podjęcia decyzji o właściwym monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzji o przerwaniu leczenia) i rozważenia potrzeby suplementacji.

### *Wpływ na nerki*

Działania niepożądane ze strony nerek odpowiadające zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki były zgłaszane u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat w badaniu klinicznym GS-US-104-0352 (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### *Monitorowanie czynności nerek*

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed leczeniem i monitorować w czasie leczenia jak u osób dorosłych (patrz powyżej).

### *Postępowanie związane z nerkami*

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki).

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego*

Obowiązują takie same zalecenia jak dla osób dorosłych (patrz powyżej).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać leczenia dizoproksylem tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy je przerwać, jeśli wystąpią zaburzenia czynności nerek w czasie leczenia dizoproksylem tenofowiru.

#### *Wpływ na kości*

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zmian w obrębie kości u dzieci i młodzieży, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

#### Schorzenia wątroby

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepie wątroby są bardzo ograniczone.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i z > 9 punktami według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT), są ograniczone. Pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby lub nerek. Z tego względu w tej grupie pacjentów należy ściśle monitorować parametry dotyczące wątroby, dróg żółciowych oraz nerek.

#### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

*Zaostrzenie związane z leczeniem:* samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są stosunkowo częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacja czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby wskutek zaostrzenia zapalenia wątroby i z tego powodu konieczne jest ich ściśle monitorowanie podczas leczenia.

*Zaostrzenie po przerwaniu leczenia:* zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego zaostrzenia, w tym przypadki kończące się zgonem. Należy regularnie monitorować czynność wątroby, zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników laboratoryjnych, przez przynajmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami prowadzące do zgonu, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

*Równoczesne zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D: brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.*

*Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B: ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV dizoproksyl tenofowiru należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV. U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów objawy schorzenia wątroby nasilą się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie aktywności AlAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz powyżej *Zaostrzenie zapalenia wątroby*.*

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C  
Wykazano, że równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoproksyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podczas podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i dizoproksylu tenofowiru podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir równocześnie z dizoproksylem tenofowiru i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoproksylem tenofowiru.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet

terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad dizoproksylem tenofowiru z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku.

Produkt Viread granulatu zawiera mannitol, który może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Biorąc pod uwagę wyniki doświadczeń *in vitro* oraz znaną drogę eliminacji tenofowiru, można przyjąć, że możliwość interakcji tenofowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest mała.

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

#### *Dydanozyna*

Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 2).

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

Ponieważ tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe za pośrednictwem białek nośnikowych hOAT 1, hOAT 3 lub MRP 4 (np.

cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Ze względu na to, iż takrolimus może wpływać na czynność nerek, zalecane jest ściśle monitorowanie podczas jego równoczesnego podawania z dizoproksylem tenofowiru.

#### Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” I raz na dobę jako „1 × d.”).

**Tabela 2: interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).</p> <p>Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem.</p> <p>Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej).</p> <p>Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.</p>
Adefowir dipiwoksyli	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Podczas równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.)  + dolutegrawir (50 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 65%  C<sub>max</sub>: ↑ 61%  C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

<b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)</b>	<b>Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru</b>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↑ 142%  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 55%  C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)  + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.)  + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  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>Welpataswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30%  C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 42%  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg 1 x d.) <sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%  Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% C <sub>min</sub> : ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

<sup>1</sup> Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem/sofosbuwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

<sup>2</sup> Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

<sup>3</sup> Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem HCV.

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Podczas równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru z emtrycytabiną, lamiwudyną, indynawirem, efawirenzem, nelfinawirem, sakwinawirem (wzmocnionym rytonawirem), metadonem, rybawiryną, ryfampicyną, takrolimusem lub hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym norgestymat i etynyloestradiol nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

Dizoproksyl tenofowiru należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność tenofowiru (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane otrzymane na podstawie dużej liczby (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że dizoproksyl tenofowiru wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie dizoproksylu tenofowiru w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

W piśmiennictwie wykazano, że ekspozycja na dizoproksyl tenofowiru w trzecim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko przeniesienia HBV z matki na dziecko, jeśli dizoproksyl tenofowiru jest podawany matkom jako uzupełnienie immunoglobuliny przeciwko HBV i szczepionki przeciwko HBV podawanych noworodkom.

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych łącznie 327 kobiet w ciąży z przewlekłym zakażeniem HBV otrzymywało dizoproksyl tenofowiru (245 mg) raz na dobę od 28.- 32. tygodnia ciąży do upływu 1-2 miesięcy po porodzie; kobiety i ich dzieci były objęte obserwacją przez okres do 12 miesięcy po porodzie. Analiza zebranych danych nie wykazała żadnego sygnału bezpieczeństwa.

### Karmienie piersią

Zasadniczo, w przypadku zastosowania u noworodka odpowiedniego postępowania zapobiegającego zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B podczas porodu, matka z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może karmić piersią swoje dziecko.

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące wpływu dizoproksylu tenofowiru na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu dizoproksylu tenofowiru na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:* u pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Viread zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

*HIV-1:* można spodziewać się, że u około jednej trzeciej pacjentów w następstwie leczenia dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wystąpią działania niepożądane. Są to zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Około 1% dorosłych pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru przerwało leczenie ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

*Wirusowe zapalenie wątroby typu B:* można spodziewać się, że u około jednej czwartej pacjentów w następstwie leczenia dizoproksylem tenofowiru wystąpią działania niepożądane, z których większość jest lekka. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym dizoproksylu tenofowiru były nudności (5,4%).

Zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów poddawanych leczeniu, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru oparta jest na danych o bezpieczeństwie, pochodzących z badań klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w Tabeli 3.

*Badania kliniczne HIV-1:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HIV-1 oparta jest na doświadczeniach z dwóch badań z udziałem 653 uprzednio leczonych dorosłych pacjentów przyjmujących przez 24 tygodnie dizoproksyl tenofowiru (n = 443) lub placebo (n = 210) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 600 dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów, poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem 245 mg

dizoproksylu tenofowiru (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślepą próbą, w których 641 dorosłym pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, podawano przez 48 tygodnie leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowiru dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, tempo rocznego pogorszenia się czynności nerek po rozpoczęciu badania, zgłoszone u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru wynosiło -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (według wzoru MDRD).

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą i czynną grupą kontrolną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni dizoproksylem tenofowiru (n = 45) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru 7% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; u 9% pacjentów wystąpiło potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl do 48. tygodnia; nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy połączonymi grupami otrzymującymi tenofowir a grupą leczoną entekawirem. Po 168 tygodniach 16% (7/45) pacjentów z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, 4% (2/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oraz 14% (3/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało brak tolerancji. 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oraz 9% (2/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

W 168. tygodniu wśród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby częstość zgonów wynosiła 13% (6/45) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego wynosiła 18% (8/45) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oraz 9% (2/22) w grupie leczonej entekawirem.

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z opornym na lamiwudynę, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 pacjentów z opornością na lamiwudynę otrzymywało leczenie dizoproksylem tenofowiru (n = 141) lub emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (n = 139) przez 240 tygodni.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 3: podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z dizoproksylem tenofowiru oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Częstość występowania	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
niezbyt często:	hipokaliemia <sup>1</sup>
rzadko:	kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
często:	zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>3</sup>
niezbyt często:	rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1, 2</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego),
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia
często:	zmęczenie

<sup>1</sup> To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoproksylem tenofowiru.

<sup>2</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu dizoproksylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Częstość występowania tego działania niepożądanego została oszacowana na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z różnych badań klinicznych, w których oceniano stosowanie TDF u pacjentów zakażonych HBV. Patrz także punkty 4.4 i 5.1.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ produkt Viread może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8 *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko

niepełnego przywrócenia czynność nerek mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

#### *Kwasica mleczanowa*

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

#### *HIV-1:*

##### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

##### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

##### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

##### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B:*

##### *Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia*

W badaniach z udziałem pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami obserwowane podczas leczenia zwiększenie aktywności AlAT > 10-krotne w stosunku do górnej granicy normy i > 2-krotne w stosunku do wartości początkowej wystąpiło u 2,6% pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru. Mediana czasu do początku zwiększania aktywności AlAT podczas leczenia wynosiła 8 tygodni; zwiększenie to ustępowało wraz z kontynuacją leczenia i w większości przypadków było związane ze zmniejszeniem miana wirusa  $\geq 2 \log_{10}$  kopii/ml, poprzedzającym lub następującym równocześnie ze zwiększeniem aktywności AlAT. Podczas leczenia zalecane jest okresowe monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia tego zakażenia wystąpiły dowiedzione kliniczne i laboratoryjne objawy zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

##### *HIV-1*

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch randomizowanych badaniach (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru (n = 93) lub placebo/czynną substancję porównawczą (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych dizoproksylem tenofowiru były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru u dorosłych (patrz punkty 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i 5.1).

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U zakażonej HIV-1 młodzieży wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały dizoproksyl tenofowiru, były mniejsze niż u osób,

które otrzymywały placebo. U zakażonych HIV-1 dzieci wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które zmieniły lek na dizoproksyl tenofowiru, były mniejsze niż u osób, które nadal otrzymywały leczenie schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu GS-US-104-0352 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

#### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Ocena działań niepożądanych jest oparta na randomizowanym badaniu (badanie GS-US-174-0115) z udziałem 106 pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie i randomizowanym badaniu (badanie GS-US-174-0144) z udziałem 89 pacjentów (w wieku od 2 do < 12 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru (n = 60) lub placebo (n = 29) przez 48 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru u dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i punkt 5.1).

U zakażonych HBV dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat obserwowano zmniejszenia BMD. Wskaźniki Z-score BMD obserwowane u osób, które otrzymywały dizoproksyl tenofowiru, były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań nad dizoproksylem tenofowiru z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Viread (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkty 4.8 i 5.3), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

## Postępowanie

Tenofowir można usunąć za pomocą hemodializy; uśredniony klirens hemodializacyjny tenofowiru wynosi 134 ml/min. Nie wiadomo, czy tenofowir może zostać usunięty za pomocą dializy otrzewnowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF07.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Fumaran dizoproksylu tenofowiru jest solą kwasu fumarowego prekursora leku dizoproksylu tenofowiru. Dizoproksyl tenofowiru jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej – tenofowiru, który jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu). Następnie tenofowir ulega przemianie do czynnego metabolitu – difosforanu tenofowiru, obligatoryjnego terminatora łańcucha, z udziałem konstytutywnie ekspresowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkutowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydydowym, a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych  $\alpha$ ,  $\beta$  oraz  $\gamma$ . Wyniki testów *in vitro* pokazały, że tenofowir w stężeniach do 300  $\mu\text{mol/l}$ , nie wpływa na syntezę mitochondrialnego DNA ani na wytwarzanie kwasu mlekowego.

#### *Dane dotyczące HIV*

*Działanie przeciwwirusowe przeciw HIV w warunkach in vitro:* stężenie tenofowiru konieczne do zahamowania 50% ( $\text{EC}_{50}$ ) laboratoryjnego szczepu typu „dzikiego” HIV-1<sub>IIIB</sub> wynosi 1-6  $\mu\text{mol/l}$  w liniach komórek limfoidalnych, a  $\text{EC}_{50}$  dla pierwotnych szczepów HIV-1 podtypu B badanych w PBMC – wynosi 1,1  $\mu\text{mol/l}$ . W pierwotnych monocytach (makrofagach) tenofowir działa również na podtypy A, C, D, E, F, G oraz O HIV-1 oraz na HIV<sub>BaL</sub>. W warunkach *in vitro* tenofowir działa na HIV-2, przy  $\text{EC}_{50}$  wynoszącym 4,9  $\mu\text{mol/l}$  w komórkach MT-4.

*Oporność:* w warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania) wyselekcjonowano szczepy HIV-1 o obniżonej wrażliwości na tenofowir z mutacją K65R w odwrotnej transkryptazie. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, którzy zakażeni są szczepami z mutacją K65R (patrz punkt 4.4). Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwości na tenofowir.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg dizoproksylu tenofowiru na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki wskazują, że pacjenci, u których HIV wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną odpowiedź na terapię dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie dizoproksylu tenofowiru u uprzednio leczonych i dotychczas nieleczonych osób dorosłych zakażonych HIV-1 wykazano odpowiednio podczas 48-tygodniowych i 144-tygodniowych badań.

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/ $\text{mm}^3$ , średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4  $\log_{10}$  kopii/ml



(u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło  $< 5\ 000$  kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253 pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% - mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% - mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

W 24. tygodniu średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej  $\log_{10}$  poziomów RNA HIV-1 w surowicy (DAVG<sub>24</sub>) wyniosła  $-0,03 \log_{10}$  kopii/ml oraz  $-0,61 \log_{10}$  kopii/ml u osób otrzymujących odpowiednio placebo i 245 mg dizoproksylu tenofowiru ( $p < 0,0001$ ). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść dizoproksylu tenofowiru w dawce 245 mg, obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu (DAVG<sub>24</sub>) ( $+13$  komórek/mm<sup>3</sup> dla 245 mg dizoproksylu tenofowiru w porównaniu do  $-11$  komórek/mm<sup>3</sup> dla placebo, wartość  $p = 0,0008$ ). Odpowiedź przeciwwirusowa na dizoproksyl tenofowiru utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG<sub>48</sub> wyniosła  $-0,57 \log_{10}$  kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dizoproksylu tenofowiru w dawce 245 mg w porównaniu do stawudyny, podczas stosowania w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 279 komórek/mm<sup>3</sup>, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło  $4,91 \log_{10}$  kopii/ml, 19% pacjentów miało objawowe zakażenie HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. Czterdzieści trzy procent pacjentów miało początkowe miano wirusa  $> 100\ 000$  kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła  $< 200$  komórek/ml.

Analiza celowości leczenia wykazała (brakujące dane i zmiana terapii przeciwretrowirusowej (ART, ang. antiretroviral therapy) były traktowane jako niepowodzenie terapii), że w 48. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml i 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 80% i 76% w grupie otrzymującej 245 mg dizoproksylu tenofowiru w porównaniu do 84% i 80% w grupie leczonej stawudyną. W 144. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml oraz 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 71% i 68% w grupie otrzymującej 245 mg dizoproksylu tenofowiru w porównaniu do 64% i 63% w grupie leczonej stawudyną.

W 48. tygodniu leczenia średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 była zbliżona w obu leczonych grupach ( $-3,09$  oraz  $-3,09 \log_{10}$  kopii/ml;  $+169$  oraz  $167$  komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg dizoproksylu tenofowiru oraz stawudynę). W 144. tygodniu leczenia, średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych nadal były zbliżone w obu leczonych grupach ( $-3,07$  i  $-3,03 \log_{10}$  kopii/ml;  $+263$  i  $+283$  komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg dizoproksylu tenofowiru oraz stawudynę). Niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 obserwowano zgodną odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg.

Mutacja K65R pojawiła się u nieco wyższego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie kontrolnej (2,7% w porównaniu do 0,7%). We wszystkich przypadkach oporność na efawirenz lub lamiwudynę poprzedzała rozwój K65R lub występowała równocześnie. W grupie przyjmującej 245 mg dizoproksylu tenofowiru ośmiu pacjentów było zakażonych HIV z ekspresją mutacji K65R, z czego siedem przypadków mutacji pojawiło się w ciągu pierwszych 48 tygodni leczenia zaś ostatni przypadek w 96. tygodniu. Aż do 144. tygodnia nie zaobserwowano kolejnych przypadków rozwinęcia się mutacji K65R. U jednego pacjenta z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru rozwinęła się w wirusie substytucja K70E. Zarówno analizy genotypowe, jak i fenotypowe nie wskazywały na inne drogi powstawania oporności na tenofowir.

### *Dane dotyczące HBV*

*Działanie przeciwwirusowe przeciw HBV w warunkach in vitro:* działanie przeciwwirusowe tenofowiru przeciw HBV w warunkach *in vitro* było oceniane w linii komórek HepG2 2.2.15. Wartości EC<sub>50</sub> dla tenofowiru wyniosły 0,14 do 1,5 µmol/l przy wartościach CC<sub>50</sub> (50% stężenia cytotoksyczności) > 100 µmol/l.

*Oporność:* nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). W badaniach komórkowych szczepy HBV z ekspresją mutacji rtV173L, rtL180M oraz rtM204I/V związanych z opornością na lamiwudynę i telbiwudynę wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,7- do 3,4-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V oraz rtM250V związanych z opornością na entekawir wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,6- do 6,9-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji opornościowych rtA181V oraz rtN236T związanych z adefowirem wykazały wrażliwość na tenofowir od 2,9- do 10-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Wirusy z mutacją rtA181T pozostawały wrażliwe na tenofowir przy wartościach EC<sub>50</sub> 1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykaz korzyści ze stosowania dizoproksylu tenofowiru w wyrównanej i niewyrównanej czynności wątroby jest oparty na odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej u pacjentów dorosłych, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Wśród leczonych pacjentów byli pacjenci dotychczas nieleczeni, uprzednio leczeni lamiwudyną lub adefowirem dipiwoksylu oraz pacjenci z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania. Wykazano również korzyści odnośnie odpowiedzi histologicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.

### *Doświadczenie u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby w 48. tygodniu (badania GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103)*

Wyniki uzyskane u ciągu 48 tygodni z dwóch randomizowanych badań fazy 3 z podwójnie ślełą próbą, porównujących dizoproksyl tenofowiru z adefowirem dipiwoksylu u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby są przedstawione w Tabeli 4 poniżej. Badanie GS-US-174-0103 było przeprowadzone z udziałem 266 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, a badanie GS-US-174-0102 było przeprowadzone z udziałem 375 (randomizowanych i leczonych) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAb.

W obu badaniach dizoproksyl tenofowiru znacząco przewyższał adefowir dipiwoksylu odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miana DNA HBV < 400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większą liczbą pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia adefowirem dipiwoksylu w dawce 10 mg. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 4 poniżej).

W badaniu GS-US-174-0103 znacząco większy odsetek pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksylu miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 4 poniżej).

**Tabela 4: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 48. tygodniu.**

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 250	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 125	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176	Adefowir dipiwoksylu 10 mg n = 90
<b>Odpowiedź całkowita (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Odpowiedź histologiczna (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana obniżenia miana DNA HBV od wartości początkowej<sup>c</sup> (log<sub>10</sub> kopii/ml)</b>	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA HBV (%) &lt; 400 kopii/ml (&lt; 69 j.m./ml)</b>	93*	63	76*	13
<b>AIAT (%)</b> Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> HBeAg zanik/serokonwersja HBsAg zanik/serokonwersja	nd. 0/0	nd. 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

\* wartość *p* versus adefowir dipiwoksylu < 0,05.

<sup>a</sup> Odpowiedź całkowita zdefiniowana jako miana DNA HBV < 400 kopii/ml oraz poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.

<sup>b</sup> Poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.

<sup>c</sup> Mediana zmiany od wartości początkowej DNA HBV odzwierciedla jedynie różnicę między początkowym mianem DNA HBV a granicą wykrywalności testu (LOD, ang. limit of detection).

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT ponad górną granicę normy.

nd. = nie dotyczy.

Dizoproksyl tenofowiru był związany ze znacząco większą liczbą pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV (< 169 kopii/ml [ $< 29$  j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas Taqman HBV) w porównaniu odpowiednio z adefowirem dipiwoksylu (badanie GS-US-174-0102; 91%, 56% oraz badanie GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 405) po połączeniu badań GS-US-174-0102 oraz GS-US-174-0103. 49 z 51 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. 73% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 69% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie; 90% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 88% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło supresję miana DNA HBV < 400 kopii/ml. Wszyscy pacjenci z prawidłową początkową aktywnością AIAT i 88% pacjentów z nieprawidłową początkową aktywnością AIAT osiągnęli supresję miana DNA HBV < 400 kopii/ml.

*Doświadczenie dłuższe niż 48 tygodni w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103*

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na dizoproksyl

tenofowiru w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 5 i 6 poniżej).

**Tabela 5: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg w 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu leczenia metodą otwartej próby**

Parametr <sup>a</sup>	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 250						Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 125					
Tydzień	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>e</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
DNA HBV (%) < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
AIAT (%) Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%) HBeAg zanik/sero- konwersja	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
HBsAg zanik/sero- konwersja	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

<sup>e</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>g</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>i</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>j</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>k</sup> U jednego pacjenta z tej grupy ujemny wynik oznaczenia HBsAg stwierdzono po raz pierwszy podczas wizyty w 240. tygodniu i utrzymywał się on podczas trwania badania aż do zakończenia poboru danych. Jednak, utrata HBsAg u tego pacjenta została ostatecznie potwierdzona podczas kolejnej wizyty.

<sup>l</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>m</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>n</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-dizoproksyl tenofowiru).

<sup>o</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

nd. = nie dotyczy

**Tabela 6: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu leczenia metodą otwartej próby**

Parametr <sup>a</sup>	Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176						Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 90					
Tydzień	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>e</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
DNA HBV (%) < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
AIAT (%) Znormalizowana AIAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg zanik/sero- konwersja	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg zanik/sero- konwersja	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) – liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT przekraczającą górną granicę normy.

<sup>e</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>i</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>j</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>k</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>l</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-dizoproksyl tenofowiru).

<sup>m</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>n</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>o</sup> 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>p</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

Zestawienia wyników biopsji wątroby na początku i w 240. tygodniu badania były dostępne u 331 z 489 pacjentów, którzy w 240. tygodniu pozostali w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 (patrz Tabela 7 poniżej). U 95% (225/237) pacjentów bez początkowej marskości wątroby i u 99% (93/94) pacjentów z początkową marskością wątroby nie doszło do zmian lub wystąpiła poprawa obrazu zwłóknienia (obraz zwłóknienia w skali Ishaka). Spośród 94 pacjentów z początkową marskością wątroby (obraz zwłóknienia 5-6 punktów w skali Ishaka), u 26% (24) nie doszło do zmiany obrazu zwłóknienia w skali Ishaka, a u 72% (68) w 240. tygodniu nastąpiło cofnięcie się marskości o co najmniej 2 punkty w skali Ishaka.

**Tabela 7: odpowiedź histologiczna (%) u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 240. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych**

	Badanie 174-0102 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg)	
	Tenofowir dizoprosylu 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoprosylu 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofowir dizoprosylu 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoprosylu 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Odpowiedź histologiczna <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populacja wykorzystana do analizy histologii obejmowała wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji wątroby (brak = wykluczenie) w 240. tygodniu. Wykluczono odpowiedź po dodaniu emtrycytabiny (łącznie 17 pacjentów w obu badaniach).

<sup>b</sup> Poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia dizoprosylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia dizoprosylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

#### *Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną*

W randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 245 mg dizoprosylu tenofowiru z udziałem dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miano DNA HBV w surowicy u pacjentów przydzielonych losowo do grupy tenofowiru wynosiły początkowo 9,45 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 27). Leczenie dizoprosylem tenofowiru w dawce 245 mg było związane u pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z 48 tygodni, ze średnią zmianą w mianie DNA HBV w surowicy wynoszącą -5,74 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 18) od wartości początkowej. Poza tym 61% pacjentów miało prawidłową aktywność AlAT w 48. tygodniu.

#### *Doświadczenie u pacjentów z ciągłą replikacją wirusa (badanie GS-US-174-0106)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoprosylu tenofowiru lub 245 mg dizoprosylu tenofowiru i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wirusową mianem DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoprosylem tenofowiru i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych dizoprosylem tenofowiru i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV (< 169 kopii/ml [< 29 j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych dizoprosylem tenofowiru i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabiną i tenofowir dizoprosylu metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

#### *Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby po 48 tygodniach (badanie GS-US-174-0108)*

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dizoprosylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej dizoprosylem tenofowiru, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło

5,8 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

Wśród pacjentów z wartością CPT  $\leq 9$ , 74% (29/39) z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i 94% (33/35) z grupy leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru osiągnęło DNA HBV  $< 400$  kopii/ml w 48. tygodniu leczenia.

Podsumowując, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru w stosunku do dizoproksylu tenofowiru (patrz poniższa Tabela 8).

**Tabela 8: parametry bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby w 48. tygodniu**

Parametr	Badanie 174-0108		
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (n = 45)	Emtrycytabina 200 mg + tenofowir dizoproksylu 245 mg (n = 45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
<b>Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA HBV n (%)</b> $< 400$ kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>AlAT n (%)</b> Prawidłowa aktywność AlAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b><math>\geq 2</math> punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Średnia zmiana w skali MELD (Model for End-Stage Liver Disease) w porównaniu do wartości początkowej</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir *versus* grupa leczona entekawirem = 0,622,

<sup>b</sup> wartość p w porównaniu grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir *versus* grupa leczona entekawirem = 1,000.

#### *Doświadczenie dłuższe niż 48 tygodni w badaniu GS-US-174-0108*

Według analizy traktującej każdego pacjenta, który nie ukończył badania lub zmienił lek, jako niepowodzenie terapii, 50% (21/42) pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru, 76% (28/37) pacjentów otrzymujących emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru oraz 52% (11/21) pacjentów otrzymujących entekawir osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 168. tygodniu.

#### *Doświadczenie u pacjentów z opornym na lamiwudynę HBV po 240 tygodniach (badanie GS-US-174-0121)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV  $\geq$  1 000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log<sub>10</sub> kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

Po 240 tygodniach leczenia 117 z 141 pacjentów (83%) przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a 51 z 79 pacjentów (65%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Po 240 tygodniach leczenia emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru 115 z 139 pacjentów (83%) miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml, a 59 z 83 pacjentów (71%) wykazywało prawidłową aktywność AlAT. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru, u 16 z 65 pacjentów (25%) wystąpił zanik HBeAg, a u 8 z 65 pacjentów (12%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru, u 13 z 68 pacjentów (19%) wystąpił zanik HBeAg, a u 7 z 68 pacjentów (10%) wystąpiła serokonwersja do anti-HBe do 240. tygodnia. U dwóch pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg do 240. tygodnia, ale nie wystąpiła serokonwersja do anti-HBs. U pięciu pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru wystąpił zanik HBsAg, a u 2 z tych 5 pacjentów wystąpiła serokonwersja do anti-HBs.

#### *Oporność kliniczna*

U czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

U dwustu piętnastu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90), początkowo randomizowanych do otrzymywania leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby, oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. (n = 2) tygodniu, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w monoterapii, wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na dizoproksyl tenofowiru.



W badaniu GS-US-174-0108 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez okres do 168 tygodni. Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 6/8 pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej dizoprosylem tenofowiru po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu GS-US-174-0121 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez okres do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wirerii (miano DNA HBV > 400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym w trakcie leczenia dizoprosylem tenofowiru. Wśród nich dane sekwencyjne z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115) 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia dizoprosylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało placebo z zastosowaniem metody ślepej próby przez 72 tygodnie, i 52/54 pacjentów otrzymało później dizoproksyl tenofowiru (grupa PLB-dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8). W wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu dzieci (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepienia leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoprosylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoprosylem tenofowiru prowadzone metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu. W tych wyizolowanych szczepach nie stwierdzono do 48., 96., 144. lub 192. tygodnia substytucji aminokwasów związanej z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

*HIV-1*: w badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało dizoproksyl tenofowiru (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (OBR, ang. optimised background regimen) przez 48 tygodni. Z powodu ograniczeń badania nie wykazano korzyści ze stosowania dizoprosylu tenofowiru w stosunku do placebo na podstawie poziomów RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Jednak oczekiwana jest korzyść dla młodzieży w oparciu o ekstrapolację danych uzyskanych u dorosłych i porównawcze dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepa

próbą) w grupach otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie >4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną podczas leczenia schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której zastąpiono stawudynę lub zydowudynę dizoproksylem tenofowiru (n = 48) lub do grupy, w której kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, 83% pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 92% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml. Na różnicę w odsetku pacjentów, u których utrzymało się miano < 400 kopii/ml w 48. tygodniu, wpływ miała głównie większa liczba przypadków przerwania leczenia w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 94% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml w 48. tygodniu.

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U pacjentów, którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru lub stawudynę lub zydowudynę, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,034 i -0,498, a dla całego kośćca -0,471 i -0,386. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wynosiły 0,032 i 0,087 dla wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,184 i -0,027 dla wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca odpowiednio dla grup otrzymujących dizoproksyl tenofowiru i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu był podobny dla grupy otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej dla całego kośćca było mniejsze w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru w porównaniu z grupą otrzymującą stawudynę lub zydowudynę. U jednej osoby leczonej dizoproksylem tenofowiru wystąpiło znaczne (> 4%) zmniejszenie BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu, co nie dotyczyło żadnej osoby leczonej stawudyną lub zydowudyną. Wskaźniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,338 dla całego kośćca u 64 osób leczonych dizoproksylem tenofowiru przez 96 tygodni. Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352 8 z 89 dzieci (9,0%) otrzymujących dizoproksyl tenofowiru przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru 331 tygodni).

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* w badaniu GS-US-174-0115 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do < 18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy ( $\geq 2$  x górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i(lub) nukleotydami, niezawierające dizoproksylu tenofowiru (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie

dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 20) i pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami i(lub) nukleotydami, 84% pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydziestu jeden z 32 pacjentów uprzednio leczonych nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV  $\geq 10^5$  kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

Po 72 tygodniach leczenia randomizowanego z zastosowaniem metody ślepej próby, każdy z pacjentów mógł przejść do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby do 192. tygodnia. Po 72. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru): 86,5% (45/52) pacjentów w grupie dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie wzrósł po rozpoczęciu leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa PLB-dizoproksyl tenofowiru): 74,1% (40/54) pacjentów w grupie PLB-dizoproksyl tenofowiru miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru wyniósł 75,8% (25/33) wśród tych, u których na początku badania wynik oznaczenia HBeAg był dodatni i 100,0% (2 z 2 pacjentów) wśród tych, u których na początku badania wynik oznaczenia HBeAg był ujemny. U podobnego odsetka pacjentów w grupach dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru i PLB-dizoproksyl tenofowiru (odpowiednio 37,5% i 41,7%) nastąpiła konwersja do anty-HBe do 192. tygodnia.

Dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) z badania GS-US-174-0115 podsumowano w tabeli 9:

**Tabela 9: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania, w 72. tygodniu i 192. tygodniu**

	Początek badania		72. tydzień 72		192. tydzień	
	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Początek badania		72. tydzień 72		192. tydzień	
	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% <sup>b</sup>	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)
Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy

<sup>a</sup> Wskaźniki Z-score BMD nie korygowane dla masy ciała i wzrostu

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w 72. tygodniu

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 10<sup>5</sup> kopii/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skринingu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu.

Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej dizoproksyl tenofowiru osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem

tenofowiru była również podobna u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg na początku badania, 77% (43/56) pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 75,0% (3/4) pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Dystrybucja genotypów HBV na początku badania była podobna dla grupy TDF i grupy placebo. Większość pacjentów była zarażona genotypami C (43,8%) albo D (41,6%), natomiast genotypy A i B występowały rzadziej z podobną częstością (po 6,7% każdy). Tylko u 1 pacjenta zrandomizowanego do grupy TDF występował genotyp E na początku badania. Ogólnie odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu była podobna dla zakażeń genotypami A, B, C i E wirusa [75-100% pacjentów osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu]. Odpowiedź wśród pacjentów zarażonych genotypem D była mniejsza (55%).

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 192. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie stosowania metody podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml gwałtownie się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1% (18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C (80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (55%).

Dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) z badania GS-US-174-0144 podsumowano w tabeli 10:

**Tabela 10: Ocena gęstości mineralnej kości na początku badania i w 48. oraz w 192. tygodniu**

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Łączna częstość występowania $\geq 4\%$ zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania <sup>a</sup>	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

<sup>a</sup> U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD  $\geq 4\%$  po 48. tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Viread w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z HIV i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dizoproksyl tenofowiru jest rozpuszczalnym w wodzie estrem, będącym prekursorem leku, w warunkach *in vivo* szybko ulegającym przemianie do tenofowiru i aldehydu mrówkowego.

Tenofowir ulega przemianie wewnątrzkomórkowej do monofosforanu tenofowiru i do składnika czynnego – difosforanu tenofowiru.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym dizoproksylu tenofowiru pacjentom zakażonym HIV, dizoproksyl tenofowiru zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianie do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek dizoproksylu tenofowiru pacjentom zakażonym HIV powodowało wystąpienie średnich (%CV, współczynnik zmienności - ang. coefficient of variation) wartości  $C_{max}$ , AUC oraz  $C_{min}$  tenofowiru odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z pożywieniem. Biodostępność tenofowiru z dizoproksylu tenofowiru po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie dizoproksylu tenofowiru z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczów podwyższyło biodostępność po podaniu doustnym, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i wartości  $C_{max}$  o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów będących po posiłku pierwszej dawki dizoproksylu tenofowiru, mediana  $C_{max}$  w surowicy mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie dizoproksylu tenofowiru z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru w stanie stacjonarnym oszacowano na około 800 ml/kg. Po doustnym podaniu dizoproksylu tenofowiru, tenofowir przenika do większości tkanek, przy czym najwyższe stężenia występują w nerce, wątrobie i treści jelitowej (badania przedkliniczne). W warunkach *in vitro* stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosił mniej niż 0,7 i 7,2%, zakresie stężeń tenofowiru odpowiednio od 0,01 do 25 µg/ml.

### Metabolizm

W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani dizoproksyl tenofowiru ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ponadto, w stężeniach znacznie przekraczających (około 300-krotnie) stężenia obserwowane w warunkach *in vivo*, tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamował metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w metabolizmie leków (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 lub CYP1A1/2). Dizoproksyl tenofowiru w stężeniu 100 µmol/l nie oddziaływał na żaden z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie zaobserwowano mały (6%), lecz statystycznie znaczący spadek metabolizmu substratu CYP1A1/2. W oparciu o te dane, nie wydaje się prawdopodobne wystąpienie znaczących klinicznie interakcji między dizoproksylem tenofowiru i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP450.

### Eliminacja

Tenofowir jest przede wszystkim wydalany przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalane w stanie niezmienionym z moczem. Całkowity klirens szacuje się na około 230 ml/h/kg (około 300 ml/min). Klirens nerkowy szacuje się na około 160 ml/h/kg (około 210 ml/min), co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym końcowy okres półtrwania tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

W badaniach ustalono, że drogą czynnego wydzielania kanalikowego tenofowiru jest wpływ do komórki kanalika bliższego nerki za pośrednictwem ludzkich nośników anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 oraz wpływ do moczu za pośrednictwem białka oporności wielolekowej (MRP 4, ang. multidrug resistant protein 4).

### Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru były niezależne od dawki dizoproksylu tenofowiru w granicach 75 do 600 mg i na żadnym poziomie dawkowania nie wpływało na nie podawanie wielokrotne.

### Wiek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

### Płeć

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki tenofowiru u kobiet nie wskazują zasadniczych zależności od płci pacjenta.

### Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

*HIV-1*: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg i u 23 zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat (patrz Tabela 11 poniżej). Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u tych dzieci i młodzieży otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 6,5 mg/kg masy ciała dizoproksylu tenofowiru do maksymalnej dawki 245 mg, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

**Tabela 11 : średnie ( $\pm$  SD) parametry farmakokinetyczne tenofowiru według grup wiekowych dla dzieci i młodzieży**

Dawka i postać	245 mg tabletki powlekanej od 12 do < 18 lat (n = 8)	6,5 mg/kg granulatu od 2 do < 12 lat (n = 23)
$C_{max}$ (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ (µg·h/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* narażenie na tenofowir w stanie stacjonarnym u pacjentów z grupy młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustną dawkę dobową wynoszącą 245 mg dizoproksylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

Narażenie na tenofowir u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HBV, otrzymujących doustnie dawkę dobową 6,5 mg/kg masy ciała (tabletki lub granulat) do maksymalnej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 otrzymujących raz na dobę dawki 6,5 mg/kg masy ciała do maksymalnej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) u dorosłych (czynność prawidłowa - CrCl > 80 ml/min; lekkie zaburzenia - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl > 80 ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zastosowano dane z modelowania farmakokinetycznego pojedynczej dawki u osób dorosłych niezakażonych HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia w celu ustalenia zaleceń dawkowania i przerw pomiędzy kolejnymi dawkami u osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów dorosłych z klirensem kreatyniny (CrCl) obliczonym od 30 do 49 ml/min, od 20 do 29 ml/min lub od 10 do 19 ml/min zaleca się dawki wynoszące odpowiednio 132 mg, 65 mg i 33 mg granulatu dizoproksylu tenofowiru raz na dobę. Mimo iż nie oczekuje się, aby dawki te dokładnie odtwarzały profil farmakokinetyczny tenofowiru u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących tenofowir dizoproksylu jako 245 mg tabletki powlekane, to uważa się, że odzwierciedlają one najlepszy stosunek korzyści do ryzyka dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) (CrCl < 10 ml/min) wymagających hemodializy przewiduje się, że podając tenofowir dizoproksylu w dawce 16,5 mg po zakończeniu hemodializy kumulacja ogólnoustrojowa tenofowiru ulega ograniczeniu do około podwójnej ekspozycji w porównaniu do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących tenofowir dizoproksylu jako 245 mg tabletki powlekane. To zalecenie dotyczące dawkowania równoważy potrzebę ograniczenia kumulacji z próbą utrzymania wystarczającego stężenia tenofowiru podczas przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, podobnie jak w przypadku stężeń minimalnych obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących tenofowir dizoproksylu jako 245 mg tabletki powlekane.

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów niepoddawanych hemodializie, z klirensem kreatyniny < 10 ml/min ani pacjentów z ESRD leczonych dializą otrzewnową lub dializowanych w inny sposób.

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).



### Zaburzenia czynności wątroby

Doroślým pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{max}$  oraz  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W nieproliferujących ludzkich jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC) okres półtrwania difosforanu tenofowiru określono na około 50 godzin, podczas gdy w PBMC stymulowanych fitohemaglutyniną wynosił on około 10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako osteomalacja (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych; toksyczne oddziaływanie na kościec występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach, wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

### Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna dizoproksyl tenofowiru i jej główne produkty przemiany pozostają trwale w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etyloceluloza (E462)  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Mannitol (E421)  
Krzemionka (E551)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 60 g granulatu i miarkę do dawkowania.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Niemcy

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 123 mg tabletki powlekane  
tenofowir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 123 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.  
90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/004 30 tabletek powlekanych.  
EU/1/01/200/005 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Viread 123 mg [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 163 mg tabletki powlekane  
tenofowir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 163 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/006 30 tabletek powlekanych.  
EU/1/01/200/007 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Viread 163 mg [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 204 mg tabletki powlekane  
tenofowir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 204 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/008 30 tabletek powlekanych.  
EU/1/01/200/009 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Viread 204 mg [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 245 mg tabletki powlekane  
tenofowir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.  
90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/001 30 tabletek powlekanych.  
EU/1/01/200/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Viread 245 mg [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 33 mg/g granulaty  
tenofowir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda miarka dostarcza jeden gram granulatu zawierający 33 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera mannitol.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 g granulaty.

Stosować za pomocą dostarczonej miarki do dawkowania.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Viread granulat [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Viread 123 mg tabletki powlekane tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same jak dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym*, czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (w zakażeniu HIV - *odwrotnej transkryptazy*, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku zakażenia HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

**Tabletki Viread 123 mg są przeznaczone do leczenia zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności).**

Tabletki Viread 123 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg**
- **uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

**Tabletki Viread 123 mg są przeznaczone również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B).**

Tabletki Viread 123 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg**

Dziecko nie musi być zakażone HIV, aby być leczone lekiem Viread z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U dziecka przyjmującego Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV. Możliwe jest również przeniesienie

HBV z dziecka na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko

### Kiedy nie podawać leku Viread

- **Jeśli dziecko ma uczulenie** na tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.
- Jeśli dotyczy to dziecka, **należy natychmiast powiadomić o tym jego lekarza i nie podawać leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- W przypadku HIV, tabletki Viread 123 mg są odpowiednie tylko **dla dzieci uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **Należy sprawdzić wiek i masę ciała dziecka**, aby zobaczyć, czy tabletki Viread 123 mg są dla niego odpowiednie, patrz *Dzieci i młodzież*.

Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.

Przed rozpoczęciem podawania leku Viread należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą dziecka.

- **Jeśli dziecko przebyło chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Leku Viread nie należy podawać dzieciom, u których występuje choroba nerek. Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki dziecka podczas leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz dziecka, w celu oceny czynności nerek dziecka, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Również w trakcie leczenia lekarz dziecka może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek dziecka.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki dziecka (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz dziecka będzie co tydzień kontrolował czynność nerek dziecka.

- **Jeśli dziecko choruje na osteoporozę**, miało w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u dziecka wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować jego lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

U niektórych dorosłych pacjentów z HIV stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki

kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.

- **Jeśli u dziecka w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z jego lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U dziecka chorego na zapalenie wątroby typu B jego lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u dziecka w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, jego lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U dziecka w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u którego dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu dziecka, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread przez dziecko należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza dziecka.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania przez dziecko leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania u dziecka objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem dziecka, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

## Dzieci i młodzież

Tabletki Viread 123 mg są **odpowiednie tylko dla:**

- **zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg i uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **zakażonych HBV dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg**

Tabletki Viread 123 mg **nie** są odpowiednie dla następujących grup:

- **nie dla** dzieci o masie ciała poniżej 17 kg lub o masie ciała 22 kg i więcej. Należy skontaktować się z lekarzem dziecka, jeśli masa ciała dziecka wykracza poza dopuszczalny zakres.
- **nie dla** dzieci i młodzieży młodszych niż 6 lat lub w wieku 12 lat i starszych.

Dawkowanie, patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Viread.*

## Lek Viread a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku.

- **Nie przerywać podawania dziecku leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.

- **Nie podawać leku Viread**, jeśli dziecko już przyjmuje inne leki zawierające dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie podawać leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).
- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza** dziecka o przyjmowaniu przez dziecko innych leków, które mogą uszkadzać nerki.

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
  - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
  - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
  - interleukina-2 (w leczeniu raka),
  - adefowir dipiwoksylu (w HBV),
  - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz dziecka uważnie rozważy, czy można zastosować u niego tenofowir razem z dydanozyną.
  - **Należy także poinformować lekarza** o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru przez dziecko w celu leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

### Stosowanie leku Viread z jedzeniem i pićm

**Lek Viread podawać z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziewczynka jest w ciąży lub karmi piersią lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży, należy poradzić się jej lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli dziewczynka przyjmowała lek Viread** w czasie ciąży, jej lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju niemowlęcia. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki, takie jak Viread (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Jeśli dziewczynka ma HBV, a jej dziecku podano leki, aby zapobiec przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas porodu, dziewczynka może będzie mogła karmić piersią, ale najpierw należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez matki zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli dziewczynka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej porozmawiać z lekarzem**.

## Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread dziecko odczuwa zawroty głowy, **nie wolno mu prowadzić pojazdów ani jeździć na rowerze** i posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

## Lek Viread zawiera laktozę.

**Przed podaniem leku Viread należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.** Jeżeli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem dziecka przed podaniem leku.

## Lek Viread zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek Viread

**Ten lek dziecko musi zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do jego lekarza lub farmaceuty.

### Zalecana dawka:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg:**  
1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

Lekarz dziecka będzie kontrolować jego masę ciała.

**Dziecko musi zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz dziecka.

W przypadku HIV, lekarz dziecka przepisze lek Viread w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

## Przyjęcie przez dziecko większej niż zalecana dawki leku Viread

Pomyłkowe przyjęcie przez dziecko zbyt wielu tabletek leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem dziecka lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty przez dziecko lek.

## Pominięcie przyjęcia przez dziecko leku Viread

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread. Jeśli dziecko pominie dawkę, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy podać ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie podać następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy dziecko powinno przyjąć dawkę, nie należy podawać dawki pominiętej. Należy odczekać i podać następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią u dziecka wymioty, należy mu podać kolejną tabletkę. Dziecko nie musi przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Viread.**

#### **Przerwanie przyjmowania przez dziecko leku Viread**

Dziecku nie wolno przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z jego lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności leczenia zaleconego przez lekarza dziecka.

Jest bardzo ważne, aby **dziecko z wirusowym zapaleniem wątroby typu B albo z zakażeniem HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B (równoczesne zakażenie)** nie przerywało przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z jego lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi dziecka. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych dzieci może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu dziecko przerwie przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z jego lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się u dziecka jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia przez dziecko, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania przez dziecko tabletek Viread należy skontaktować się z jego lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz dziecka zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka**

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

→ W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiła **kwasica mleczanowa, należy natychmiast skontaktować się z jego lekarzem.**



### **Inne możliwe ciężkie działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**
- **zmiany w wynikach badań moczu** dziecka oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- **stłuszczenie wątroby.**

→ **W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiło którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, należy skontaktować się z jego lekarzem.**

### **Najczęstsze działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- wzdęcia, utrata masy kostnej.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest** tenofowir. Każda tabletkę leku Viread zawiera 123 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian (E572), stanowiące rdzeń tabletki oraz laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171) i glicerolu trioctan (E1518), stanowiące otoczkę tabletki. Patrz punkt 2 „Lek Viread zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Viread 123 mg to białe tabletki powlekane w kształcie trójkąta, o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie „150”. Tabletki powlekane Viread 123 mg dostępne są w butelkach zawierających 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

Wytwórca:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Viread 163 mg tabletki powlekane tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty dziecka.
- Lek ten przepisano ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same jak dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym* czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (w przypadku zakażenia HIV, *odwrotnej transkryptazy*, w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku zakażenia HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

**Tabletki Viread 163 mg są przeznaczone do leczenia zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności).**

Tabletki Viread 163 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg**
- **uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

**Tabletki Viread 163 mg są przeznaczone również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B).**

Tabletki Viread 163 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg**

Dziecko nie musi być zakażone HIV, aby być leczone lekiem Viread z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U dziecka przyjmującego Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV. Możliwe jest również przeniesienie

HBV z dziecka na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko

### Kiedy nie podawać leku Viread

- **Jeśli dziecko ma uczulenie** na tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6.
- Jeśli dotyczy to dziecka, **należy natychmiast powiadomić o tym jego lekarza i nie podawać leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- W przypadku HIV, tabletki Viread 163 mg są odpowiednie tylko **dla dzieci uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **Należy sprawdzić wiek i masę ciała dziecka**, aby zobaczyć, czy tabletki Viread 163 mg są dla niego odpowiednie, patrz *Dzieci i młodzież*.

Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.

Przed rozpoczęciem podawania leku Viread należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą dziecka.

- **Jeśli dziecko przebyło chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Leku Viread nie należy podawać dzieciom, u których występuje choroba nerek. Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki dziecka podczas leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz dziecka, w celu oceny czynności nerek dziecka, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Również w trakcie leczenia lekarz dziecka może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek dziecka.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki dziecka (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz dziecka będzie co tydzień kontrolował czynność nerek dziecka.

- **Jeśli dziecko choruje na osteoporozę**, miało w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u dziecka wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować jego lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

U niektórych dorosłych pacjentów z HIV stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki

kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.

- **Jeśli u dziecka w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z jego lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U dziecka chorego na zapalenie wątroby typu B jego lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u dziecka w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, jego lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U dziecka w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u którego dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu dziecka, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread przez dziecko należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza dziecka.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania przez dziecko leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania u dziecka objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem dziecka, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

## Dzieci i młodzież

Tabletki Viread 163 mg są **odpowiednie tylko dla:**

- **zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg i uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **zakażonych HBV dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg**

Tabletki Viread 163 mg **nie** są odpowiednie dla następujących grup:

- **nie dla** dzieci o masie ciała poniżej 22 kg lub o masie ciała 28 kg i więcej. Należy skontaktować się z lekarzem dziecka, jeśli masa ciała dziecka wykracza poza dopuszczalny zakres.
- **nie dla** dzieci i młodzieży młodszych niż 6 lat lub w wieku 12 lat i starszych.

Dawkowanie, patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Viread.*

## Lek Viread a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku.

- **Nie przerywać podawania dziecku leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.

- **Nie podawać leku Viread**, jeśli dziecko już przyjmuje inne leki zawierające dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie podawać leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).
- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza dziecka o przyjmowaniu przez dziecko innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
  - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
  - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
  - interleukina-2 (w leczeniu raka),
  - adefowir dipiwoksylu (w HBV),
  - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz dziecka uważnie rozważy, czy można zastosować u niego tenofowir razem z dydanozyną.
  - **Należy także poinformować lekarza** o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru przez dziecko w celu leczenia zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

### Stosowanie leku Viread z jedzeniem i pićm

**Lek Viread podawać z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziewczynka jest w ciąży lub karmi piersią lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży, należy poradzić się jej lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli dziewczynka przyjmowała lek Viread** w czasie ciąży, jej lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju niemowlęcia. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki, takie jak Viread (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Jeśli dziewczynka ma HBV, a jej dziecku podano leki, aby zapobiec przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas porodu, dziewczynka może będzie mogła karmić piersią, ale najpierw należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez matki zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli dziewczynka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej porozmawiać z lekarzem.**



## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread dziecko odczuwa zawroty głowy, **nie wolno mu prowadzić pojazdów ani jeździć na rowerze** i posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

## **Lek Viread zawiera laktozę.**

**Przed podaniem leku Viread należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.** Jeżeli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem dziecka przed podaniem leku.

## **Lek Viread zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Viread**

**Ten lek dziecko musi zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do jego lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka:**

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 22 kg do mniej niż 28 kg:**  
1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

Lekarz dziecka będzie kontrolować jego masę ciała.

**Dziecko musi zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz dziecka.

W przypadku HIV, lekarz dziecka przepisze lek Viread w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

## **Przyjęcie przez dziecko większej niż zalecana dawki leku Viread**

Pomyłkowe przyjęcie przez dziecko zbyt wielu tabletek leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem dziecka lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty przez dziecko lek.

## **Pominięcie przyjęcia przez dziecko leku Viread**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread. Jeśli dziecko pominie dawkę, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy podać ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie podać następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy dziecko powinno przyjąć dawkę, nie należy podawać dawki pominiętej. Należy odczekać i podać następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią u dziecka wymioty, należy mu podać kolejną tabletkę. Dziecko nie musi przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Viread.**

#### **Przerwanie przyjmowania przez dziecko leku Viread**

Dziecku nie wolno przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z jego lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności leczenia zaleconego przez lekarza dziecka.

Jest bardzo ważne, aby **dziecko z wirusowym zapaleniem wątroby typu B albo z HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B (równoczesne zakażenie)** nie przerywało przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z jego lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi dziecka. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych dzieci może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu dziecko przerwie przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z jego lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się u dziecka jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia przez dziecko, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania przez dziecko tabletek Viread należy skontaktować się z jego lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz dziecka zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka**

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

→ W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiła **kwasica mleczanowa, należy natychmiast skontaktować się z jego lekarzem.**

### Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**
- **zmiany w wynikach badań moczu** dziecka oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- **stłuszczenie wątroby.**

→ W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiło którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, należy skontaktować się z jego lekarzem.

### Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

### Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- wzdęcia, utrata masy kostnej.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest** tenofowir. Każda tabletkę leku Viread zawiera 163 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian (E572), stanowiące rdzeń tabletki oraz laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171) i glicerolu trioctan (E1518), stanowiące otoczkę tabletki. Patrz punkt 2 „Lek Viread zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Viread 163 mg to białe tabletki powlekane, o okrągłym kształcie i średnicy 10,7 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie „200”. Tabletki powlekane Viread 163 mg dostępne są w butelkach zawierających 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić

tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

Wytwórca:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Viread 204 mg tabletki powlekane tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty dziecka.
- Lek ten przepisano ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same jak dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym* czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (w przypadku zakażenia HIV - *odwrotnej transkryptazy*, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusa. W przypadku HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

**Tabletki Viread 204 mg są przeznaczone do leczenia zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności).**

Tabletki Viread 204 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg**
- **uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

**Tabletki Viread 204 mg są przeznaczone również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B).**

Tabletki Viread 204 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci. Są one odpowiednie tylko dla:

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat**
- **o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg**

Dziecko nie musi być zakażone HIV, aby być leczone lekiem Viread z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U dziecka przyjmującego Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV. Możliwe jest również przeniesienie

HBV z dziecka na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread przez dziecko

### Kiedy nie podawać leku Viread

- **Jeśli dziecko ma uczulenie** na tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6.
- Jeśli dotyczy to dziecka, **należy natychmiast powiadomić o tym jego lekarza i nie podawać leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- W przypadku HIV, tabletki Viread 204 mg są odpowiednie tylko **dla dzieci uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **Należy sprawdzić wiek i masę ciała dziecka**, aby zobaczyć, czy tabletki Viread 204 mg są dla niego odpowiednie, patrz *Dzieci i młodzież*.

Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.

Przed rozpoczęciem podawania leku Viread należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą dziecka.

- **Jeśli dziecko przebyło chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Leku Viread nie należy podawać dzieciom, u których występuje choroba nerek. Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki dziecka podczas leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz dziecka, w celu oceny czynności nerek dziecka, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Również w trakcie leczenia lekarz dziecka może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek dziecka.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki dziecka (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz dziecka będzie co tydzień kontrolował czynność nerek dziecka.

- **Jeśli dziecko choruje na osteoporozę**, miało w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u dziecka wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować jego lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

U niektórych dorosłych pacjentów z HIV stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki



kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.

- **Jeśli u dziecka w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z jego lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U dziecka chorego na zapalenie wątroby typu B jego lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u dziecka w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, jego lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U dziecka w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u którego dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu dziecka, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread przez dziecko należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza dziecka.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania przez dziecko leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania u dziecka objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem dziecka, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

## Dzieci i młodzież

Tabletki Viread 204 mg są **odpowiednie tylko dla:**

- **zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat, o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg i uprzednio leczonych innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.**
- **zakażonych HBV dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg**

Tabletki Viread 204 mg **nie** są odpowiednie dla następujących grup:

- **nie dla** dzieci o masie ciała poniżej 28 kg lub o masie ciała 35 kg i więcej. Należy skontaktować się z lekarzem dziecka, jeśli masa ciała dziecka wykracza poza dopuszczalny zakres.
- **nie dla** dzieci i młodzieży młodszych niż 6 lat lub w wieku 12 lat i starszych.

Dawkowanie, patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Viread.*

## Lek Viread a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku.

- **Nie przerywać podawania dziecku leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.

- **Nie podawać leku Viread**, jeśli dziecko już przyjmuje inne leki zawierające dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie podawać leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).
- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza dziecka o przyjmowaniu przez dziecko innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
  - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
  - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
  - interleukina-2 (w leczeniu raka),
  - adefowir dipiwoksylu (w HBV),
  - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz dziecka uważnie rozważy, czy można zastosować u niego tenofowir razem z dydanozyną.
  - **Należy także poinformować lekarza** o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru przez dziecko w celu leczenia zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

### Stosowanie leku Viread z jedzeniem i pićm

**Lek Viread podawać z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziewczynka jest w ciąży lub karmi piersią lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży, należy poradzić się jej lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli dziewczynka przyjmowała lek Viread** w czasie ciąży, jej lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju niemowlęcia. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki, takie jak Viread (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Jeśli dziewczynka ma HBV, a jej dziecku podano leki, aby zapobiec przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas porodu, dziewczynka może będzie mogła karmić piersią, ale najpierw należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez matki zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli dziewczynka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej porozmawiać z lekarzem**.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread dziecko odczuwa zawroty głowy, **nie wolno mu prowadzić pojazdów ani jeździć na rowerze** i posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

## **Lek Viread zawiera laktozę.**

**Przed podaniem leku Viread należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.** Jeżeli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem dziecka przed podaniem leku.

## **Lek Viread zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Viread**

**Ten lek dziecko musi zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do jego lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka:**

- **dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat o masie ciała od 28 kg do mniej niż 35 kg:**  
1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

Lekarz dziecka będzie kontrolować jego masę ciała.

**Dziecko musi zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz dziecka.

W przypadku HIV, lekarz dziecka przepisze lek Viread w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

## **Przyjęcie przez dziecko większej niż zalecana dawki leku Viread**

Pomyłkowe przyjęcie przez dziecko zbyt wielu tabletek leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem dziecka lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty przez dziecko lek.

## **Pominięcie przyjęcia przez dziecko leku Viread**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread. Jeśli dziecko pominie dawkę, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy podać ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie podać następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy dziecko powinno przyjąć dawkę, nie należy podawać dawki pominiętej. Należy odczekać i podać następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią u dziecka wymioty, należy mu podać kolejną tabletkę. Dziecko nie musi przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Viread.**

#### **Przerwanie przyjmowania przez dziecko leku Viread**

Dziecku nie wolno przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z jego lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności leczenia zaleconego przez lekarza dziecka.

Jest bardzo ważne, aby **dziecko z wirusowym zapaleniem wątroby typu B albo z HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B (równoczesne zakażenie)** nie przerywało przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z jego lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi dziecka. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych dzieci może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu dziecko przerwie przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z jego lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się u dziecka jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia przez dziecko, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania przez dziecko tabletek Viread należy skontaktować się z jego lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz dziecka zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe ciężkie działanie niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka**

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

→ W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiła **kwasica mleczanowa, należy natychmiast skontaktować się z jego lekarzem.**

### **Inne możliwe ciężkie działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**
- **zmiany w wynikach badań moczu** dziecka oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- **stłuszczenie wątroby.**

→ **W przypadku podejrzenia, że u dziecka wystąpiło którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, należy skontaktować się z jego lekarzem.**

### **Najczęstsze działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- wzdęcia, utrata masy kostnej.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest** tenofowir. Każda tabletkę leku Viread zawiera 204 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian (E572), stanowiące rdzeń tabletki oraz laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171) i glicerolu trioctan (E1518), stanowiące otoczkę tabletki. Patrz punkt 2 „Lek Viread zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Viread 204 mg to białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o wymiarach 15,4 mm x 7,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie „250”. Tabletki powlekane Viread 204 mg dostępne są w butelkach zawierających 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby

chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

Wytwórca:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Viread 245 mg tabletki powlekane tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Jeśli lek Viread jest przepisany dziecku, należy zauważyć, że wszystkie informacje w niniejszej ulotce są skierowane do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent dorosły”).**

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym*, czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymów (w HIV *odwrotnej transkryptazy*, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mających kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

**Tabletki Viread 245 mg są przeznaczone do leczenia zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności). Tabletki są odpowiednie dla:**

- **dorosłych**
- **młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, uprzednio leczonej** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

**Tabletki Viread 245 mg są przeznaczone również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B). Tabletki są odpowiednie dla:**

- **dorosłych**
- **młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.**

Pacjent nie musi mieć HIV, aby być leczony lekiem Viread na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV. Możliwe jest również przeniesienie HBV na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread

### Kiedy nie przyjmować leku Viread

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6.
- Pacjent, którego to dotyczy, **powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza i nie przyjmować leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viread należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli pacjent przebył chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Leku Viread nie należy podawać młodzieży, u której występuje choroba nerek. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz, w celu oceny czynności nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki w trakcie leczenia. W trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek. Jeśli pacjent jest dorosły, lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie tabletek. Nie należy zmniejszać przepisanej dawki, chyba że zalecił to lekarz.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **Jeśli pacjent choruje na osteoporozę**, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamanie, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

U niektórych dorosłych pacjentów z HIV stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Viread u pacjentów powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Viread będą pozostawać pod kontrolą lekarską.

## Dzieci i młodzież

Tabletki Viread 245 mg są **odpowiednie** dla:

- **zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg i uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **zakażonej HBV młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg.**

Tabletki Viread 245 mg **nie** są odpowiednie dla następujących grup:

- **nie dla zakażonych HIV-1 dzieci** młodszych niż 12 lat
- **nie dla zakażonych HBV dzieci** młodszych niż 12 lat.

Dawkowanie, patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Viread.*

## Lek Viread a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie przerywać przyjmowania leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.
- **Nie przyjmować leku Viread** równocześnie z jakimkolwiek lekami zawierającymi dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie przyjmować leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).

- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
  - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
  - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
  - interleukina-2 (w leczeniu raka),
  - adefowir dipiwoksylu (w HBV),
  - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
  - **Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru w celu leczenia zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.**

### **Stosowanie leku Viread z jedzeniem i pić**

**Lek Viread przyjmować z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli pacjentka przyjmowała lek Viread w czasie ciąży,** lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Jeśli matka ma HBV, a jej dziecku podano leki, aby zapobiec przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas porodu, pacjentka może będzie mogła karmić piersią, ale najpierw powinna porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread odczuwa się zawroty głowy, **nie należy prowadzić pojazdów ani nie należy jeździć na rowerze** oraz nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

## Lek Viread zawiera laktozę

**Przed przyjęciem leku Viread należy powiedzieć o tym lekarzowi.** Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## Lek Viread zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 3. Jak przyjmować lek Viread

**Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### Zalecana dawka:

- **dorośli:** 1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).
- **młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg:** 1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

W przypadku znacznych trudności z połykaniem, tabletkę można rozkruszyć czubkiem łyżki. Następnie proszek wymieszać z około 100 ml (pół szklanki) wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i natychmiast wypić.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz.
- **Jeśli pacjent jest dorosły i występują u niego problemy z nerkami,** lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie leku Viread.
- Jeśli pacjent jest zakażony HBV, lekarz może zaproponować wykonanie badania na HIV, aby sprawdzić, czy u pacjenta występuje jednocześnie zakażenie HBV i HIV.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

#### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viread

Pomyłkowe przyjęcie zbyt wielu tabletek leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

#### Pominięcie przyjęcia leku Viread

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread. Jeśli pacjent pominie dawkę, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy pacjent powinien przyjąć dawkę, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Viread.**

### **Przerwanie przyjmowania leku Viread**

Nie przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności zaleconego przez lekarza leczenia.

Jest bardzo ważne, aby **pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub równocześnie zakażeni HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu przerwie się przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Viread należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza**

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

→ Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego **kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

### Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**
- **zmiany w wynikach badań moczu** oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- **stłuszczenie wątroby**

→ **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiło u niego którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, powinien skontaktować się z lekarzem.**

### Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

### Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy, ból żołądka, uczucie zmęczenia, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia, utrata masy kostnej.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest** tenofowir. Każda tabletki leku Viread zawiera 245 mg dizeoprosylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian (E572), stanowiące rdzeń tabletki oraz laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), glicerolu trioctan (E1518) i barwnik indygo karmin aluminiowy (E132), stanowiące otoczkę tabletki. Patrz punkt 2 „Lek Viread zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Viread 245 mg to jasnoniebieskie tabletki powlekane w kształcie migdała, o wymiarach 16,8 mm × 10,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GILEAD” oraz „4331”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „300”. Tabletki powlekane Viread 245 mg dostępne są w



butelkach zawierających 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

Wytwórca:  
Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Niemcy

lub

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**  
Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**  
Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**  
Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**  
Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Lietuva**  
Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**  
Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**  
Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**  
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

**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 (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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Viread 33 mg/g granulat tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Jeśli lek Viread jest przepisany dziecku, należy zauważyć, że wszystkie informacje w niniejszej ulotce są skierowane do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent dorosły”).**

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym* czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymów (w HIV *odwrotnej transkryptazy*, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mających kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

**Granulat Viread 33 mg/g jest przeznaczony do leczenia zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności). Jest on odpowiedni dla:**

- **dorosłych**
- **dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat, uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

**Granulat Viread 33 mg/g jest przeznaczony również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B). Jest on odpowiedni dla:**

- **dorosłych**
- **dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat.**

Pacjent nie musi mieć HIV, aby być leczony lekiem Viread na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV. Możliwe jest również przeniesienie HBV na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread

### Kiedy nie przyjmować leku Viread

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6.
- Pacjent, którego to dotyczy, **powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza i nie przyjmować leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viread należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli pacjent przebył chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Leku Viread nie należy podawać dzieciom, u których występuje choroba nerek. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz, w celu oceny czynności nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki w trakcie leczenia. W trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek. Jeśli pacjent jest dorosły, lekarz może zalecić zmniejszenie dawki dobowej granulatu. Nie należy zmniejszać przepisanej dawki, chyba że zlecił to lekarz.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **Jeśli pacjent choruje na osteoporozę**, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamanie, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

U niektórych dorosłych pacjentów z HIV stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym

wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.** Nie przeprowadzono badań nad lekiem Viread u pacjentów powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Viread będą pozostawać pod kontrolą lekarską.

### Dzieci i młodzież

Granulat Viread 33 mg/g jest **odpowiedni tylko dla:**

- **zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat, uprzednio leczonych** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.
- **zakażonych HBV dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat.**

Granulat Viread 33 mg/g **nie jest odpowiedni** dla następujących grup:

- **nie dla zakażonych HIV-1** dzieci młodszych niż 2 lata
- **nie dla zakażonych HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)** dzieci młodszych niż 2 lata.

Dawkowanie, patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Viread.*

### Lek Viread a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie przerywać przyjmowania leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.
- **Nie przyjmować leku Viread** równocześnie z jakimikolwiek lekami zawierającymi dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie przyjmować leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).

- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomocyna (w zakażeniach bakteryjnych),
  - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
  - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
  - interleukina-2 (w leczeniu raka),
  - adefowir dipiwoksylu (w HBV),
  - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
  - **Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru w celu leczenia zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.**

### Stosowanie leku Viread z jedzeniem i pićm

**Granulat Viread należy zmieszać z miękkim pokarmem niewymagającym przeżuwania** (na przykład jogurtem, mussem jabłkowym lub pokarmem dla niemowląt). W przypadku przeżuwania mieszaniny granulatu jego smak jest bardzo gorzki.

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli pacjentka przyjmowała lek Viread w czasie ciąży,** lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Jeśli matka ma HBV, a jej dziecku podano leki, aby zapobiec przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas porodu, pacjentka może będzie mogła karmić piersią, ale najpierw powinna porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread odczuwa się zawroty głowy, **nie prowadzić pojazdów ani nie jeździć na rowerze,** nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

## Granulat Viread zawiera mannitol.

Mannitol może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

### 3. Jak przyjmować lek Viread

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### Zalecana dawka:

- **dorośli i młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg:** 245 mg, co odpowiada 7,5 miarki granulatu, raz na dobę.
- **dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat:** dawka dobową u dzieci zależy od ich masy ciała. Lekarz dziecka ustali prawidłową dawkę granulatu Viread na podstawie masy ciała dziecka.

Granulat Viread należy odmierzać za pomocą znajdującej się w opakowaniu miarki do dawkowania (patrz Rys. A):

Każda płaska miarka do dawkowania dostarcza 1 g granulatu, który zawiera 33 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).



Rys. A

- Napełnić miarkę do dawkowania do górnego brzegu.
- Płaską krawędzią czystego noża wyrównać poziom granulatu do górnego brzegu miarki (patrz Rys. B).



Rys. B

- W przypadku 1/2 miarki:
  - Napełnić miarkę do dawkowania do „linii 1/2” z boku (patrz Rys. C).



Rys. C

- Odmierzyć prawidłową liczbę płaskich miarek granulatu do pojemnika.
- Pacjent musi zmieszać granulat z miękkim pokarmem niewymagającym przeżuwania, na przykład jogurtem, musem jabłkowym lub pokarmem dla niemowląt. Wymagana jest jedna łyżka stołowa (15 ml) miękkiego pokarmu na jedną płaską miarkę granulatu. Nie mieszać granulatu z płynami.
- Pacjent musi niezwłocznie przyjąć granulat zmieszany z pokarmem.
- Za każdym razem należy przyjmować całą przygotowaną mieszaninę.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz.
- **Jeśli pacjent jest dorosły i występują u niego problemy z nerkami,** lekarz może zalecić zmniejszenie dawki dobowej granulatów.
- Jeśli pacjent jest zakażony HBV, lekarz może zaproponować wykonanie badania na HIV, aby sprawdzić, czy u pacjenta występuje jednocześnie zakażenie HBV i HIV.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viread**

Pomyłkowe przyjęcie zbyt dużej ilości leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z granulatami, aby móc pokazać przyjęty lek.

### **Pominięcie przyjęcia leku Viread**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread. Jeśli pacjent pominie dawkę, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy pacjent powinien przyjąć dawkę, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią wymioty,** należy przyjąć kolejną dawkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej dawki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Viread.

### **Przerwanie przyjmowania leku Viread**

Nie przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności zaleconego przez lekarza leczenia.

**Jest bardzo ważne, aby pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub równocześnie zakażeni HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu przerwie się przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.



- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania granulatu Viread należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

→ Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego **kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

#### Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**
- **zmiany w wynikach badań moczu** oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- **stłuszczenie wątroby.**

→ Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiło u niego którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, powinien skontaktować się z lekarzem.

## Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

## Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy, ból żołądka, uczucie zmęczenia, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia, utrata masy kostnej.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest tenofowir.** Jeden gram granulatu Viread zawiera 33 mg dizeoprosylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:** etyloceluloza (E462), hydroksypropyloceluloza (E463), mannitol (E421) i krzemionka (E551). Patrz punkt 2 „Granulat Viread zawiera mannitol”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Lek ten składa się z białego granulatu powlekanego. Granulat jest dostarczany w butelce zawierającej 60 g granulatu w opakowaniu z dołączoną miarką do dawkowania.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

Wytwórca:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**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 (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

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA  
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji dizoproksyl tenofowir, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych na temat zmniejszenia gęstości mineralnej kości pochodzących z badań klinicznych, literatury naukowej i spontanicznych raportów, oraz w świetle przekonującego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy dizoproksylem tenofowirem a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uważa także, że aktualnie ostrzeżenia/środki ostrożności zawarte w punkcie „Wpływ na kości” powinny być dodatkowo wzmocnione. Komitet PRAC uważa, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających dizoproksyl tenofowir należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami naukowymi i podstawami do zalecenia komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji dizoproksyl tenofowir komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną dizoproksyl tenofowir pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.