

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир дизопроксил Zentiva 245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа тенофовир дизопроксил фосфат (tenofovir disoproxil phosphate) (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: Всяка таблетка съдържа 214,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлосини филмирани таблетки с продълговата форма, с размери приблизително 17,2 x 8,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с ХИВ-1

Тенофовир дизопроксил Zentiva в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, е показан за лечение на възрастни, инфектирани с ХИВ-1.

При възрастни демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при инфекция с ХИВ-1 се базира на резултатите от проучване при пациенти без предварително лечение, вкл. пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия /ml) и проучвания, при които тенофовир дизопроксил е бил прибавен към постоянна основна терапия (главно тройна терапия) при пациенти, с предварителна антиретровирусна терапия, при които се проявява ранен вирусологичен неуспех (< 10 000 копия/ml, като повечето пациенти са имали < 5 000 копия/ml).

Тенофовир дизопроксил Zentiva е показан и за лечение на инфектирани с ХИВ-1 юноши на възраст от 12 до < 18 години, при които се изключва употребата на средства от първа линия поради резистентност към НИОТ или токсичност.

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

Инфекция с хепатит В

Тенофовир дизопроксил Zentiva е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:

- компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза (вж. точка 5.1).
- доказано резистентен към ламивудин вирус на хепатит В (вж. точки 4.8 и 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Тенофовир дизопроксил Zentiva е показан за лечение на хроничен хепатит В при юноши на възраст от 12 до < 18 години с:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

ХИВ-1 и хроничен хепатит В

Възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години и тегло ≥ 35 kg:

Препоръчителната доза Тенофовир дизопроксил Zentiva за лечение на ХИВ или лечение на хроничен хепатит В е 245 mg (една таблетка), приета веднъж дневно перорално с храна.

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

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

Продължителност на терапията при възрастни и юноши с хроничен хепатит В

Не е известно каква е оптималната продължителност на лечението. Прекратяването на лечението може да се обмисли както следва:

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

При възрастни пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението.

Педиатрична популация

ХИВ Намалени дози тенофовир (активната съставка на Тенофовир дизопроксил Zentiva) се използват също за лечението на ХИВ-1 инфекция и хроничен хепатит В при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години. Тенофовир дизопроксил Zentiva е наличен само като филмирани таблетки от 245 mg и не е подходящ за употреба при педиатрични пациенти на възраст 2 < 12 години. Необходимо е да се провери за наличие на други подходящи лекарствени форми.

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

Пропусната доза

Ако пациент пропусне една доза Тенофовир дизопроксил Zentiva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Тенофовир дизопроксил Zentiva с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Тенофовир дизопроксил Zentiva с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

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

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Тенофовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и експозицията на тенофовир се повишава при пациенти с бъбречна дисфункция.

Възрастни

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при възрастни пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min), и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова при възрастни пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове.

Леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min)

Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят еднократното дневно прилагане на 245 mg тенофовир дизопроксил при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min)

Ако прилагането на по-ниска доза не е възможно, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки.

Прилагането на 245 mg тенофовир дизопроксил на всеки 48 часа може да се използва въз основа на моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при ХИВ-отрицателни и неинфектирани с НВУ участници с различни степени на бъбречно увреждане, вкл. краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ хемодиализа, но не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа: Подходящо коригиране на дозата не може да се приложи с този лекарствен продукт поради липса на таблетки със съответното количество на активното вещество, затова употребата при тази група пациенти не се препоръчва. Ако липсва алтернативно лечение, може да се прилагат удължени интервали на прилагане на 245 mg филмирани таблетки, както следва:

Тежко бъбречно увреждане: 245 mg тенофовир дизопроксил може да се прилага на всеки 72-96 часа (прилагане два пъти седмично).

Пациенти на хемодиализа: 245 mg тенофовир дизопроксил може да се прилага на всеки 7 дни след приключване на хемодиализната сесия*.

Тези адаптации на интервала на прилагане не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият интервал на прилагане на филмираните таблетки Тенофовир дизопроксил Zentiva 245 mg не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Общо, прилагането е веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всеки с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

Не може да се дадат препоръки за прилагане при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа.

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

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

Ако лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva бъде прекратено при пациенти с хроничен хепатит В със или без коинфекция с ХИВ, тези пациенти трябва да се следят внимателно за доказателства за екзацербация на хепатита (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Таблетките Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се приемат веднъж дневно, перорално с храна.

По изключение, при пациенти със затруднения в преглъщането, Тенофовир дизопроксил Zentiva може да се приложи след разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

На всички инфектирани с ХИВ пациенти трябва да се предлага изследване на антитела за ХИВ преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. по-долу *Коинфекция с ХИВ-1 и хепатит В*).

ХИВ-1

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Хепатит В

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди

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

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Поведение спрямо бъбречната функция

Ако серумните фосфати са $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е намален до $< 50 \text{ ml/min}$ при възрастни пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Също така, при възрастни пациенти с намален креатининов клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ или намалени нива на серумните фосфати до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

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

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

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

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

Бъбречно увреждане

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

Възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова, тенофовир дизопроксил трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и при пациенти, при които се налага хемодиализа. При липса на алтернативно лечение интервалът на прилагане трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти върху костите

При 144-седмично контролирано клинично проучване при инфектирани с ХИВ пациенти, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при възрастни пациенти без предварителна антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на костната минерална плътност (КМП) на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи. Понижението на КМП на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери след 144 седмици в сравнение с изходните е било значително по-голямо в групата с тенофовир дизопроксил. В същата група понижението на КМП на бедрената кост е било значително по-голямо до 96 седмици. Въпреки това след 144 седмици не е имало повишен риск за фрактури или доказателства за клинично значими костни аномалии.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените споменавани намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) могат да са свързани с тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Ако се подозират или бъдат установени костни аномалии трябва да се предприемат подходящи консултации.

Ефекти върху бъбреците и костите в педиатричната популация

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

Ефекти върху бъбреците

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

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция (креатининов клирънс и серумни фосфати) трябва да се оцени преди лечението и да се проследява по време на лечението както при възрастни (вж. по-горе).

Поведение по отношение на бъбречната функция

Ако при някой педиатричен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил, се потвърди, че серумните фосфати са < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета). Ако се подозират или бъдат установени бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил.

Прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

Важат същите препоръки, както при възрастни (вж. по-горе).

Бъбречно увреждане

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

Ефекти върху костите

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

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

Чернодробно заболяване

Данните относно безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробна трансплантация са много ограничени.

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат скор по Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. При тези пациенти рискът за сериозни чернодробни или бъбречни нежелани реакции може да е по-голям. Затова при тази популация пациенти хепатобилиарните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно.

Екзацербация на хепатита

Кризи по време на лечението: Спонтанните екзацербации на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на серумните нива на ALT при някои пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на серумните нива на ALT обикновено не се съпровожда с повишаване на серумните концентрации на билирубин или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след екзацербация на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

Кризи след прекратяване на лечението: Има съобщения и за остри екзацербации на хепатит при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В. Екзацербациите след лечението обикновено са свързани с повишаване на нивата на HBV ДНК, и изглежда, че в повечето случаи се самоограничават. Има, обаче, съобщения за тежки екзацербации, включително смъртни случаи. Чернодробната функция трябва да се следи през определени интервали от време, както с клинични, така и с лабораторни показатели за поне 6 месеца след прекратяване на терапията на хепатит В. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза, прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като екзацербациите на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните екзацербации са особено сериозни и понякога фатални при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Коинфекция с хепатит С или D: Няма данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вирусите на хепатит С или D.

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

Употреба с определени антивирусни средства срещу хепатит С

Демонстрирано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на ХИВ, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат).

Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните ползи и рискове, свързани с едновременното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир с тенофовир дизопроксил, прилагани едновременно с усилен ХИВ протеазен инхибитор (например атазанавир или дарунавир) трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които

приемат тенофовир дизопроксил заедно с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и усилен ХИВ протеазен инхибитор, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Тегло и метаболитни параметри

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

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

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

Синдром на имунна реактивация

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

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

Остеонекроза

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

Старческа възраст

Тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция; затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил.

Лактоза

Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Не се препоръчва едновременно приложение

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

Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин

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

Лекарствени продукти с бъбречна елиминация

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

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

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

Други взаимодействия

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

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил и други лекарствени продукти

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

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

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно с често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин /Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Долутегравир (50 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир, в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно, с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↓28% C_{max}: ↓38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑39% C_{max}: ↑55% C_{min}: ↑52%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир, в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно, с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир, в резултат на съвместното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му съвместно със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва внимателно, с често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин / Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области(доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с 245 mg тенофовир дизопроксил
<p>Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно)³ + Дарунавир (800 mg веднъж дневно) + Ритонавир (100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабил/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: няма</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: няма</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Увеличени плазмени концентрации на тенофовир в резултат от едновременното прилагане на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да увеличи страничните реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни нарушения. Безопасността на тенофовир дизопроксил, когато се използва със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен усилител (напр. ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията следва да се използва внимателно с повишено внимание и чест контрол на бъбречната функция (вижте раздел 4.4).</p>

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

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

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

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

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

В три контролирани клинични проучвания общо 327 бременни жени с HBV хронична инфекция получават тенофовир дизопроксил (245 mg) веднъж дневно от 28 до 32 гестационна седмица до 1 до 2 месеца след раждането; жените и техните кърмачета са

проследени за период до 12 месеца след раждането. От тези данни не възниква сигнал за безопасност.

Кърмене

Установено е, че тенофовир се екскретира в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на тенофовир при новородени/кърмачета. Затова Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се използва в периода на кърмене.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с ХИВ и HBV жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаването на ХИВ и HBV на кърмачето.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Има съобщения за остри екзацербации на хепатит при пациенти на лечение, както и при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В (вж. точка 4.4).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

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

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

Клинични проучвания при хепатит В: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания при HBV е базирана основно на опита от две двойнослепи контролирани, сравнителни проучвания, при които 641 възрастни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg дневно (n=426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n=215) в продължение на 48 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции при продължаване на лечението до 384 седмици съответстват на профила на безопасност на тенофовир дизопроксил. След първоначално намаляване с приблизително $-4,9 \text{ ml/min}$ (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) или $-3,9 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (като се използва уравнението за модифициране на диетата при бъбречни заболявания [*modification of diet in renal disease*, MDRD]) след първите 4 седмици лечение, скоростта на годишно намаляване след изходно ниво на бъбречната функция, съобщавано за пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било $-1,41 \text{ ml/min}$ на година (като се използва уравнението на Cockcroft-Gault) и $-0,74 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ на година (като се използва уравнението за MDRD).

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

В рамото на лечение с тенофовир дизопроксил 7% от пациентите са прекъснали лечението поради нежелано събитие; при 9% от пациентите е потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ или са потвърдени серумни фосфати $< 2 \text{ mg/dl}$ през седмица 48; няма статистически значителна разлика между рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, и рамото с ентекавир. След 168 седмици, 16% (7/45) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 4% (2/45) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 14% (3/22) от групата на лечение с ентекавир имат неуспех по отношение на поносимостта. Тринадесет процента (6/45) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил, 13% (6/45) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 9% (2/22) от групата на лечение с ентекавир имат потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ или потвърдени серумни фосфати $< 2 \text{ mg/dl}$.

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

Участниците с висок изходен СРТ-скор са имали по-висок риск за развитие на сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

ХИВ-1 и хепатит В:

Бъбречно увреждане

Препоръчва се следене на бъбречната функция, тъй като Тенофовир дизопроксил Zentiva може да причини бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8 *Обобщение на профила на безопасност*). Тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с

рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало ХИВ заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

ХИВ-1:

Метаболитни параметри

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

Синдром на имунна реактивация

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

Остеонекроза

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

Хепатит В:

Екзацербации на хепатита по време на лечението

При проучвания с пациенти без предварително лечение с нуклеозиди, повишения на ALT по време на лечението > 10 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти над изходните, са наблюдавани при 2,6% от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил. Повишенията на ALT са имали медиана на времето до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаващо лечение и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно натоварване с $\geq 2 \log_{10}$ копия/ml, което е предхождало или е било едновременно с повишаването на ALT. Препоръчва се периодически следене на чернодробната функция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението

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

Педиатрична популация

ХИВ-1

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

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

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали стойности на оценена гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях, при 3-ма пациенти е имало клинично значимо намаление на оценената GFR, което се е подобрило след прекратяване на тенофовир дизопроксил.

Хроничен хепатит В

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

Наблюдавано е намаляване на КМП при инфектирани с HBV педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години. КМП Z-скорвете, наблюдавани при участници, които са получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски в сравнение с тези, получавали плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).

Други специални популации

Старческа възраст

Тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с Тенофовир дизопроксил Zentiva (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Не се препоръчва употребата на тенофовир дизопроксил при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Данни, отнасящи се до ХИВ

Антивирусна активност срещу ХИВ in vitro: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50% инхибиране (EC₅₀) на лабораторни щамове на дивия тип ХИВ-1ШВ е 1 – 6 $\mu\text{mol/l}$ в линии на лимфоидни клетки и 1,1 $\mu\text{mol/l}$ срещу първични изолати на ХИВ-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу ХИВ-1 подтипове А, С, D, Е, F, G и О и срещу ХИВВaL в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу ХИВ-2 с EC₅₀ 4,9 $\mu\text{mol/l}$ в МТ-4 клетки.

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

При проучването GS-99-907, 550 възрастни пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил в продължение на 24 седмици. Средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 427 клетки/mm³, средната плазмена ХИВ-1 РНК на изходно ниво е била 3,4 log₁₀ копия/ml (78% от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на ХИВ е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на ХИВ изолатите от 253 пациенти е показал, че 94% от пациентите са имали ХИВ-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58% са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори и 48% са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на ХИВ-1 РНК (log₁₀) спрямо изходно ниво (DAVG24), е била -0,03 log₁₀ копия/ml и -0,61 log₁₀ копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (p<0,0001). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходно ниво при достигане на 24-тата седмица (DAVG24), (+13 клетки/mm³ за тенофовир дизопроксил 245 mg срещу -11 клетки/mm³ за плацебо, p=0,0008). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG48 е бил -0,57 log₁₀ копия/ml, делът на пациентите с ХИВ-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41% и 18%). При осем (2%) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg, се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойносляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с ХИВ-1 възрастни пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm³, средното изходно ниво на плазмената ХИВ-1 РНК е било 4,91 log₁₀ копия/ml, 19% от пациентите са имали симптоматична ХИВ-1 инфекция и 18% са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните ХИВ-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43% от пациентите са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml и 39% са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

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

Средната промяна на ХИВ-1 РНК и на броя на CD4 клетките в сравнение с изходните при достигане на 48-ата седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (съответно -3,09 и -3,09 log₁₀ копия/ml; +169 и 167 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Средната промяна в сравнение с изходните стойности остава сходна за двете терапевтични групи при достигане на 144-тата седмица от лечението (съответно -3,07 и -3,03 log₁₀ копия/ml; +263 и 283 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg и в групата на ставудин). Траен отговор на лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е бил наблюдаван, независимо от изходните ХИВ-1 РНК и брой на CD4 клетките.

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил, в сравнение с активната контролна група (2,7% срещу 0,7%). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно

с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg са имали ХИВ, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. При един пациент в групата на тенофовир дизопроксил се е появило K70E заместването във вируса. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

Данни, отнасящи се до HBV

In vitro антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC50 за тенофовир са в интервала 0,14 до 1,5 $\mu\text{mol/l}$, със стойности за CC50 (50% цитотоксична концентрация) > 100 $\mu\text{mol/l}$.

Резистентност: Не са установени мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил (вж. *Клинична ефикасност и безопасност*). При клетъчно базирани тестове щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, които са свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,7 до 3,4 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, които са свързани с резистентност към ентекавир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,6 до 6,9 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtA181V и rtN236T, които са свързани с резистентност към адефовир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти от тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC50 1,5 пъти повече от тази на дивия тип вирус.

Клинична ефикасност и безопасност

Демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил при компенсирани и декомпенсирани заболяване се базира на вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор при възрастни пациенти с HBeAg положителен и HBeAg негативен хроничен хепатит В. Лекуваните пациенти включват пациенти без предварително лечение, предварително лекувани с ламивудин, предварително лекувани с адефовир дипивоксил, както и пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Установена е полза и на база хистологичните отговори при компенсирани пациенти.

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

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

И при двете проучвания тенофовир дизопроксил има значително превъзходство в сравнение с адефовир дипивоксил по отношение на основната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано и със значително по-голям дял на пациенти с HBV ДНК < 400 копия/ml, в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечебни схеми са дали сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобряване на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза) на седмица 48 (вж. Таблица 3 по-долу).

При проучването GS-US-174-0103 делът на пациентите с нормализиране на нивата на ALT и постигнали липса на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил е бил значително по-голям, отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 3 по-долу).

Таблица 3: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни и HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 48

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

* p-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05.

^a Пълен отговор, дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

^b Подобрение на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза

^b Медианата на промяна спрямо изходните нива на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните нива за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста.

^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

n/a = неприложимо.

Тенофовир дизопроксил е свързан със значително по-висок дял пациенти с невъзможност за отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas Taqman за HBV дава количествени резултати), съответно в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91%, 56% и проучване GS-US-174-0103; 69%, 9%).

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n=51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n=375) и при пациентите с нормални изходни нива на ALT (n=21) и абнормни изходни нива на ALT (n=405). 49 от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна терапия са лекувани с ламивудин. При 73% от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69% от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90% от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и 88% от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни нива на ALT и при 88% от пациентите с абнормни изходни нива на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

Опит, по-дълъг от 48 седмици, при проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103

При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 след 48 седмици двойносляпо лечение (или тенофовир дизопроксил 245 mg или адефовир дипивоксил 10 mg) пациентите са преминали без прекъсване на лечението към отворено лечение с тенофовир дизопроксил. При проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 съответно 77 % и 61 % от пациентите са продължили проучването до 384-тата седмица. През 96-тата, 144-тата, 192-рата, 240-тата, 288-та и 384-тата седмица вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили с продължаване на лечението с тенофовир дизопроксил (вж. Таблици 4 и 5 по-долу).

Таблица 4: Параметри на ефикасност при HBeAg негативни компенсирани пациенти през седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на отвореното лечение

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

^a Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (*Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis)*)- в знаменателя са включени пациентите, които са прекратили проучването по всяко време преди 384-та седмица поради определена от протокола крайна точка, както и тези, които са завършили 384-седмичното лечение.

^b 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.

^в 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.

^д 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.

^с 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^ж 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.

^з 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^и 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.

^и 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

^к Един пациент от тази група става HBsAg отрицателен за първи път при визитата през 240-тата седмица и е продължил участието си в проучването към момента на заключване на базата данни. Липсата на HBsAg при този участник е потвърдена при следващата визита.

- ^л 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.
- ^м 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- ^н Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (КМ-тенофовир дизопроксил).
- ^о 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.
- ^п 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- n/a = неприложимо.

Таблица 5: Параметри на ефикасност при HBeAg позитивни компенсирани пациенти през седмица 96, 144, 192, 240, 288 и 384 на отвореното лечение

Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)												
Параметър ^а	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176						Преминаване от адефовир дипивоксил 10 mg към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90					
	96 ^б	144 ^д	192 ^з	240 ^и	288 ^м	384 ^о	96 ^в	144 ^е	192 ^н	240 ^к	288 ^п	384 ^п
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Нормализирани нива на ALT ^г	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Серология (%)												
Липса на HBeAg/сероконверсия	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Липса на HBsAg/сероконверсия	5/4	8/ 6 ^ж	11/ 8 ^ж	11/ 8 ^п	12/ 8 ^п	15/ 12 ^п	6/ 5	8/ 7 ^г	8/ 7 ^ж	10/ 10 ^ж	11/ 10 ^п	13/ 11 ^п

- ^а Въз основа на алгоритъм за дългосрочна оценка (*Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis)*)- в знаменателя са включени пациентите, които са прекратили проучването по всяко време преди 384-та седмица поради определена от протокола крайна точка, както и тези, които са завършили 384-седмичното лечение.
- ^б 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 48 седмици отворено лечение.
- ^в 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 48 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- ^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво.
- ^д 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 96 седмици отворено лечение.
- ^е 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 96 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- ^ж Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, включително данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (КМ-ИТТ).
- ^з 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 144 седмици отворено лечение.
- ^и 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 144 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

- ⁱⁱ 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 192 седмици отворено лечение.
- ^k 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- ^l Представените стойности са кумулативни проценти, базирани на анализа на Kaplan Meier, изключвайки данни, събрани след добавянето на емтрицитабин към отвореното лечение с тенофовир дизопроксил (КМ-тенофовир дизопроксил).
- ^m 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 240 седмици отворено лечение.
- ⁿ 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 240 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.
- ^o 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от 336 седмици отворено лечение.
- ^p 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от 336 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Има налични данни от двойки чернодробни биопсии от изходния момент и от седмица 240 за 331/489 пациенти, които са останали в проучвания GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 в седмица 240 (вж. Таблица 6 по-долу). Деветдесет и пет процента (225/237) от пациентите без цироза към изходния момент и 99% (93/94) от пациентите с цироза към изходния момент или са нямали промяна или са имали подобрене по отношение на фиброзата (Ishak скор за фиброза). От 94 пациенти с цироза към изходния момент (Ishak скор за фиброза: 5 - 6) 26% (24) не са имали промяна в Ishak скор за фиброзата и 72% (68) са имали регресия на цирозата през седмица 240 със спад на Ishak скор за фиброзата с поне 2 точки.

Таблица 6: Хистологичен отговор (%) при компенсирани HBeAg негативни и HBeAg положителни участници през седмица 240 в сравнение с изходния момент

	Проучване 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=250 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=125 ^c	Тенофовир дизопроксил 245 mg n=176 ^b	Адефовир дипивоксил 10 mg преминаване към тенофовир дизопроксил 245 mg n=90 ^c
Хистологичен отговор ^{a,6} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Популацията, при която е анализирана хистологията, включва само пациенти с налични данни от чернодробна биопсия през седмица 240 (без биопсия = изключени). Отговори след добавяне на емтрицитабин са изключени (общо 17 участници от двете проучвания).

⁶ Подобрене на некроинфламаторния скор на Knodell с поне 2 точки без влошаване на Knodell скор за фиброза.

^b 48 седмици двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение.

^c 48 седмици двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, последвано от до 192 седмици отворено лечение с тенофовир дизопроксил.

Опит при пациенти с коинфекция с ХИВ и с предварителна терапия с ламивудин

При едно 48-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти, коинфектирани с ХИВ-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване АСТГ 5127) средните изходни нива на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log₁₀ копия/ml (n=27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg е свързано със средна промяна в серумните нива на HBV ДНК спрямо изходните от -5,74 log₁₀ копия/ml при пациентите, за които

е имало данни през 48-та седмица (n=18). Допълнително 61% от пациентите са имали нормални нива на ALT през 48-ма седмица.

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

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg плюс 200 mg емтрицитабин са били проучени в рандомизирано, двойносляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg негативни възрастни пациенти, които са имали продължаваща вирусна репликация (HBV ДНК $\geq 1\,000$ копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. На изходното ниво 57% от пациентите, рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са били лекувани предварително с ламивудин, срещу 60% от пациентите, рандомизирани на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Общо през 24-тата седмица лечението с тенофовир дизопроксил е довело при 66% (35/53) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml), срещу 69% (36/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p=0,672$). Освен това, при 55% (29/53) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил, е било невъзможно отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas TaqMan за HBV дава количествени резултати), срещу 60% (31/52) от пациентите, лекувани с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил ($p = 0,504$). Сравнения между различните терапевтични групи след 24-та седмица са трудни за интерпретиране, тъй като изследователите са имали възможността да засилят лечението, преминавайки на отворено лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Дългосрочните проучвания за оценка на ползата/риска от двойната терапия с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил при пациенти с моноинфекция с HBV продължават в момента.

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

Проучването GS-US-174-0108 представлява рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил (n=45), емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил (n=45) и ентекавир (n=22) при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. В рамките на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите са имали среден изходен СРТ-скор от 7,2, средна изходна HBV ДНК $5,8 \log_{10}$ копия/ml и средно изходно серумно ниво на ALT 61 U/l. Четиридесет и два процента (19/45) от пациентите са имали поне 6 месеца предварително лечение с ламивудин, 20% (9/45) от пациентите са имали предварително лечение с адефовир дипивоксил и 9 от 45 пациенти (20%) са имали мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво. Копървичните крайни точки по отношение на безопасността са били прекъсване на лечението поради нежелано събитие и потвърдено повишаване на серумния креатинин с $\geq 0,5$ mg/dl или потвърдени серумни фосфати < 2 mg/dl.

При пациенти с СРТ-скорове ≤ 9 при 74% (29/39) от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и при 94% (33/35) от групата на лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил е постигнато ниво на HBV DNA < 400 копия/ml след 48 седмици лечение.

Общо, данните, получени от това проучване, са прекалено ограничени, за да се направят окончателни заключения при сравняване на емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил срещу тенофовир дизопроксил (вж. Таблица 7 по-долу).

Таблица 7: Параметри на безопасността и ефикасността при декомпенсирани пациенти през седмица 48

Параметър	Проучване 174-0108		
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Емтрицитабин 200 mg/ тенофовир дизопроксил 245 mg (n=45)	Ентекавир (0,5 mg или 1 mg) n=22
Неуспех по отношение на поносимостта (перманентно прекъсване на лечението с изпитваното лекарство поради свързано с лечението нежелано събитие) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потвърдено повишаване на серумния креатинин с $\geq 0,5$ mg/dl в сравнение с изходните нива или потвърдени серумни фосфати < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV ДНК n (%) < 400 копия/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормална ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 точки намаляване на СРТ в сравнение с изходните стойности n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промяна в сравнение с изходния СРТ-скор	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промяна в сравнение с изходния MELD-скор	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 0,622,

^b p-стойност, сравняваща рамената с комбинирано лечение, включващо тенофовир, срещу рамото с ентекавир = 1,000,

Опит, по-дълъг от 4 седмици, при проучване GS-US-174-0108

Като се анализират незавършилите проучването/преминали на друго лечение участници (= анализ на неуспеха), 50% (21/42) от участниците, приемащи тенофовир дизопроксил, 76% (28/37) от участниците, приемащи емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил и 52% (11/21) от участниците, приемащи ентекавир, са постигнали HBV ДНК < 400 копия/ml на седмица 168.

Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV на 240-та седмица (проучване GS-US-174-0121)

Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg са оценени в рамките на едно рандомизирано двойносляпо проучване (GS-US-174-0121) при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280) с компенсирано чернодробно заболяване, вiremия (HBV ДНК $\geq 1\ 000$ IU/ml) и генотипни данни за резистентност към ламивудин (rtM204I/V +/- rtL180M). Само петима пациенти са имали мутации, свързани с резистентност към адефовир на изходно ниво. Сто четиридесет и един и 139 възрастни участници са били рандомизирани в рамото на лечение съответно с тенофовир дизопроксил или емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил. Изходните демографски характеристики са били сходни между двете групи на лечение: На изходно ниво 52,5% от участниците са били HBeAg негативни, 47,5% са били HBeAg позитивни, средното ниво на HBV ДНК е било 6,5 log₁₀ копия/ml, а средната стойност на ALT съответно е била 79 U/l.

След 240 седмици лечение 117 от 141 участници (83%), рандомизирани на лечение с тенофовир дизопроксил, са имали HBV ДНК < 400 копия/ml и 51 от 79 участници (65%) са имали нормализиране на ALT. След 240 седмици лечение с емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, 115 от 139 участници (83%) са имали HBV ДНК < 400 копия/ml и 59 от 83 участници (71%) са имали нормализиране на ALT. Сред HBeAg позитивните участници, рандомизирани да получават тенофовир дизопроксил, при 16 от 65 участници (25%) е постигната липса на HBeAg и 8 от 65 участници (12%) са получили анти-HBe сероконверсия до седмица 240. При HBeAg позитивните участници, рандомизирани да получават емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, при 13 от 68 участници (19%) е постигната липса на HBeAg и 7 от 68 участници (10%) са получили анти-HBe сероконверсия до седмица 240. Двама участници, рандомизирани да получават тенофовир дизопроксил, са постигнали липса на HBsAg до седмица 240, но не са получили сероконверсия към анти-HBs. Пет участници, рандомизирани да получават емтрицитабин плюс тенофовир дизопроксил, са постигнали неговизиране на HBsAg, като 2-ма от тези 5 участници са получили сероконверсия към анти-HBs.

Клинична резистентност

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните нива са оценени при 426 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml на седмица 48 (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Генотипни промени в HBV полимеразата в сравнение с изходните нива са оценени при 215 HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=90) пациенти, които първоначално са били рандомизирани в групата за двойносляпо лечение с адефовир дипивоксил, а след това са преминали на отворено лечение с тенофовир дизопроксил. Генотипното оценяване, направено на всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=16), 96 (n=5), 144 (n=1), 192 (n=2), 240 (n=1), 288 (n=1) и 384 (n=2) от монотерапията с тенофовир дизопроксил показва, че не са се развили мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При проучването GS-US-174-0108, 45 пациенти (включително 9 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин и/или адефовир дипивоксил на изходно ниво) са получавали тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 168 седмици. Налични са вдвоени генотипни данни за HBV изолати от изходния момент и по време на лечението за 6/8 пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml на седмица 48. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил. За 5 участници в рамото на лечение с тенофовир дизопроксил след седмица 48 е направен генотипен анализ. При никой от участниците не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При проучване GS-US-174-0121, 141 пациенти със замествания, свързани с резистентност към ламивудин на изходно ниво са получавали тенофовир дизопроксил за период до 240 седмици. Кумулативно, има 4 пациенти, които са развили виремичен епизод (HBV ДНК > 400 копия/ml) в тяхната последна времева точка на проследяване на лечението с тенофовир дизопроксил. Сред тях са налични секвентни данни за сдвоени HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението за 2-ма от 4 пациенти. В тези изолати не са установени замествания на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

При едно педиатрично проучване (GS-US-174-0115) 52 пациенти (включително 6 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално са получавали заслепено лечение с тенофовир дизопроксил в продължение на най-много 72 седмици, а след това 51/52 пациенти са преминали на открито лечение с тенофовир дизопроксил (групата на тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил). Проведено е генотипно оценяване при всички пациенти в тази група с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48 (n=6), седмица 72 (n=5), седмица 96 (n=4), седмица 144 (n=2) и седмица 192 (n=3). Петдесет и четирима пациенти (включително 2 пациенти с мутации на резистентност към ламивудин на изходно ниво) първоначално са получавали заслепено лечение с плацебо в продължение на 72 седмици и 52/54 пациенти са продължили с лечение с тенофовир дизопроксил (групата на PLB-тенофовир дизопроксил). Проведено е генотипно оценяване при всички пациенти в тази група с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 96 (n=7), седмица 144 (n=7) и седмица 192 (n=8). В тези изолати не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

В едно педиатрично проучване (GS-US-174-0144) сдвоени генотипни данни за HBV изолати на изходно ниво и по време на лечението от пациенти, които получават тенофовир дизопроксил, са налични за 9 от 10 пациенти, които са имали нива на плазмена HBV ДНК >400 копия/ml. В тези изолати към седмица 48 не са установени субституциина аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил.

Педиатрична популация

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

При пациенти, които са получавали лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП Z-скор за лумбалната част на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809 и средният общ телесен КМП Z-скор е бил съответно -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени през седмица 48 (краят на двойносляпо контролираната фаза) са били -0,215 и -0,165 за КМП Z-скора за лумбалната част на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 за общия телесен КМП Z-скор съответно за групите на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на нарастване на КМП е била по-ниска в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на плацебо. През седмица 48, шестима юноши от групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един от групата на плацебо са имали значима загуба на КМП за лумбалната част на гръбначния стълб (дефинирана като загуба > 4%). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП Z-скорвете са се намалили с -0,341 за лумбалната част на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

При проучването GS-US-104-0352 97 пациенти с предварително лечение на възраст от 2 до < 12 години със стабилна вирусна супресия, постигната с лечебни схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани на заместване или на ставудин или на зидовудин с тенофовир дизопроксил (n=48), или да продължат първоначалното си лечение (n=49) в продължение на 48 седмици. През седмица 48, 83% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин

са имали концентрации на ХИВ-1 РНК < 400 копия/ml. Разликата в дела на пациентите, при които се е запазило ниво от < 400 копия/ml през седмица 48, е повлияна основно от по-големия брой на прекратилите участието си в проучването в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. При изключване на липсващите данни 91% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали концентрации на ХИВ-1 РНК < 400 копия/ml през седмица 48.

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

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

Хроничен хепатит В: При проучването GS-US-174-0115 106 HBeAg негативни и HBeAg положителни пациенти на възраст от 12 до < 18 години с хронична инфекция с HBV [HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, повишени серумни нива на ALT (≥ 2 x горна граница на нормата) или с анамнеза за повишени серумни нива на ALT през последните 24 месеца] са били лекувани с 245 mg тенофовир дизопроксил (n=52) или плацебо (n=54) в продължение на 72 седмици. Участниците не трябва да са били с предварително лечение с тенофовир дизопроксил, но може да са получавали лечения на базата на интерферон (> 6 месеца преди скрининга) или някаква друга перорална терапия с анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди, несъдържаща тенофовир дизопроксил (> 16 седмици преди скрининга). През седмица 72 общо 88% (46/52) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/54) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. При 74% (26/35) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормализиране на ALT през седмица 72 в сравнение с 31% (13/42) в групата на плацебо. Отговорът на лечението с тенофовир дизопроксил е сравним при пациенти без предварителна нуклеоз(т)идна терапия (n=20) и тези с предварително лечение с нуклеоз(т)иди (n=32), включително резистентните към ламивудин пациенти (n=6). При 95% от пациентите без предварителна нуклеоз(т)идна терапия, при 84% от пациентите с предварителна нуклеоз(т)идна терапия и при 83% от резистентните на ламивудин пациенти е постигнато HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 72. Тридесет и един от 32-мата пациенти, лекувани с нуклеоз(т)иди, са били с предварително лечение с ламивудин. През седмица 72 96% (27/28) от имунологично активните пациенти (HBV ДНК $\geq 10^5$ копия/ml, серумна ALT > 1,5 x горна граница на нормата) в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 0% (0/32) от пациентите в групата на плацебо са имали HBV ДНК < 400 копия/ml. Седемдесет и пет процента (21/28) от имунологично активните пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил са имали нормална ALT през седмица 72 в сравнение с 34% (11/32) в групата на плацебо.

След 72 седмици на заслепено рандомизирано лечение, всеки от участниците е можел да премине на открито лечение с тенофовир дизопроксил до седмица 192. След седмица 72 при участниците, които са получавали двойносляпо лечение с тенофовир дизопроксил, последвано от открито лечение с тенофовир дизопроксил (групата на тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил), е отчетено поддържане на вирусната супресия: 86,5% (45/52) от участниците в групата на тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил са били с HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 192. Сред участниците, които по време на двойнослепия период са получавали плацебо, дялът на участниците с HBV ДНК < 400 копия/ml е нарастнал рязко, след като са започнали открито лечение с тенофовир дизопроксил (групата на PLB-тенофовир дизопроксил): 74,1% (40/54) от участниците в групата на PLB-тенофовир дизопроксил са били с HBV ДНК < 400 копия/ml през седмица 192. Дялът на участниците в групата на тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил с нормализиране на ALT през седмица 192 е бил 75,8% (25/33) сред участниците, които са били HBeAg позитивни при изходното ниво, и 100,0% (2 от 2 участници) сред тези, които са били HBeAg негативни при изходното ниво. Сходен процент от участниците в групите на тенофовир дизопроксил-тенофовир дизопроксил и PLB-тенофовир дизопроксил (съответно 37,5% и 41,7%) са имали сероконверсия към анти-HBe до седмица 192.

Данните за костната минерална плътност (КМП), получени в проучването GS-US-174-0115, са обобщени в таблица 8:

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

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

	Изходно ниво		Седмица 72		Седмица 192	
	тенофовир дизопроксил -тенофовир дизопроксил	PLB- тенофо вир дизопр оксил	тенофовир дизопрокс ил- тенофовир дизопрокс ил	PLB- тенофовир дизопрокс ил	тенофовир дизопроксил -тенофовир дизопроксил	PLB- тенофовир дизопрокс ил
Най-малко 6% понижение на средната КМП на лумбалните прешлени ^б	НП	НП	1,9% (1 участник)	0%	3,8% (2-ма участници)	3,7% (2-ма участници)
Най-малко 6% понижение на средната КМП на цялото тяло ^б	НП	НП	0%	0%	0%	1,9% (1 участник)
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	НП	НП	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	НП	НП	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

НП= неприложимо

^a Z-скорвете за КМП не са коригирани за ръст и тегло

^б Първична крайна точка за безопасност до седмица 72

В проучване GS-US-174-0144, 89 HBeAg-негативни и позитивни пациенти на възраст от 2 до <12 години с хроничен хепатит В се лекуват с тенофовир дизопроксил 6,5 mg/kg до максимална доза от 245 mg (n = 60) или плацебо (n = 29) веднъж дневно в продължение на 48 седмици.

Участниците трябва да не са лекувани с тенофовир дизопроксил, с нива на HBV ДНК >10⁵ копия/ml (~4,2 log₁₀ IU/ml) и ALT >1,5 × горната граница на нормата (ULN) при скрининга. В седмица 48, 77% (46/60) от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 7% (2/29) от пациентите в групата на плацебо имат нива на HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml). При шестдесет и шест процента (38 от 58) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил има нормализиране на нивата на ALT в седмица 48 в сравнение с 15% (4 от 27) в групата на плацебо. Двадесет и пет процента (14 от 56) от пациентите в групата на тенофовир дизопроксил и 24% (7 от 29) от пациентите в групата на плацебо постигат HBeAg сероконверсия в седмица 48.

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

дизопроксил са сходни за генотипит А, В, С и Е [75-100% от участниците постигат HBV ДНК <400 копия/ml (69 IU/ml) в седмица 48] с по-нисък процент на отговор при участниците с инфекция с генотип D (55%).

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

Таблица 9: Оценка на костната минерална плътност на изходно ниво и в седмица 48

	Изходно ниво		Седмица 48	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Среден (SD) Z-скор за КМП на лумбалните прешлени ^а	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Средна (SD) промяна в Z-скара за КМП на лумбалните прешлени спрямо изходно ниво ^а	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Среден (SD) Z-скор за КМП на цялото тяло ^а	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Средна (SD) промяна в Z скара за КМП на цялото тяло спрямо изходно ниво ^а	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Най-малко 4% понижение на КМП на лумбалните прешлени ^б	NA	NA	18,3% (11 участници)	6,9% (2 участници)
Най-малко 4% понижение на КМП на цялото тяло	NA	NA	6,7% (4 участници)	0%
% увеличение на средната КМП на лумбалните прешлени	NA	NA	3,8%	7,6%
% увеличение на средната КМП на цялото тяло	NA	NA	4,5%	8,9%

NA = неприложимо

а Z-скорове за КМП са налични само за ограничен брой участници със сдвоени референтни данни

б Вторична крайна точка до седмица 48

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

След пероралното приложение на тенофовир дизопроксил при инфектирани с ХИВ пациенти, тенофовир дизопроксил се абсорбира бързо и се конвертира до тенофовир. Прилагането на многократни дози тенофовир дизопроксил, приети с храна, при инфектирани с ХИВ пациенти води до следните средни (% CV) стойности за C_{max}, AUC и C_{min} за тенофовир: съответно 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng h/ml и 64,4 (39,4 %) ng/ml. Максималните серумни

концентрации на тенофовир се наблюдават до един час при прием на гладно и два часа след прием с храна. Пероралната бионаличност на тенофовир след прием на тенофовир дизопроксил на гладно е около 25%. Приложението на тенофовир дизопроксил с богата на мазнини храна увеличава пероралната бионаличност, като AUC за тенофовир се повишава с около 40 % и C_{max} - с около 14 %. Медианната C_{max} в серума след прилагане на първата доза тенофовир дизопроксил при пациенти, приели храна, варира от 213 до 375 ng/ml. Въпреки това, приемът на тенофовир дизопроксил с лека храна няма значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

Линейност/нелинейност

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

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

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

Етническа принадлежност

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

ХИВ-1: Фармакокинетичните характеристики на тенофовир в стационарно състояние са проучени при 8 инфектирани с ХИВ-1 пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години) с телесна маса ≥ 35 kg. Средните (\pm SD) C_{\max} и AUC_{τ} са съответно $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ и $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g h/ml}$. Експозицията на тенофовир, постигната при пациенти в юношеска възраст, приемащи перорално дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

Хроничен хепатит В: Експозицията на тенофовир в стационарно състояние при инфектирани с HBV пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до < 18 години), приемащи перорално дневна доза тенофовир дизопроксил 245 mg е подобна на експозициите, постигнати при възрастни, получаващи еднократни дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg.

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

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с таблетки тенофовир дизопроксил 245 mg при деца под 12 годишна възраст или с бъбречно увреждане.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след прилагане на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 възрастни пациенти, неинфектирани с ХИВ и неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - *creatinine clearance*) (нормална бъбречна функция при $\text{CrCl} > 80$ ml/min; леко увреждане при $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; умерено увреждане при $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min и тежко увреждане при $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) ng•h/ml при участници с $\text{CrCl} > 80$ ml/min съответно до 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml и 15 985 (45 %) ng•h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен интервал на прилагане) при пациенти с бъбречно увреждане, с повишаване на дозовия интервал, се очаква да доведат до по-високи пикови плазмени концентрации и по-ниски нива на C_{\min} при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е известно клиничното значение на тези факти.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min), при които се налага хемодиализа, концентрациите на тенофовир значително се повишават между отделните диализи, достигайки средна C_{\max} от 1 032 ng/ml и средна AUC_{0-48h} от 42 857 ng•h/ml в рамките на 48 часа.

Препоръчва се промяна на интервала на прилагане за тенофовир дизопроксил 245 mg при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при пациенти, които вече имат КСБЗ и при които се налага диализа (вж. точка 4.2).

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

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

Чернодробно увреждане

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

Вътреклетъчна фармакокинетика

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

Оценка на риска за околната среда (ERA)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид
Триацетин
Индигокармин алуминиев лак

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
Срокът на годност след първоначално отваряне е 60 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова капачка и индукционно запечатване (с алуминиево фолио).
Бутилката съдържа 30 филмирани таблетки и сушител силикагел (в опаковка).

Налични са следните опаковки:

Картонена кутия, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонени кутии, съдържащи 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Бутилките се отварят чрез натиск надолу на защитената от деца капачка и завъртане обратно на часовниковата стрелка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

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

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Румъния

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват/използват Тенофовир дизопроксил Zentiva при пациенти в юношеска възраст, ще получат пакет с учебителни материали за лекари, съдържащ Кратка характеристика на продукта и подходяща брошура за обучение, както е описано по-долу:

- Брошура за обучение за пациенти в юношеска възраст с ХИВ
- Брошура за обучение за пациенти в юношеска възраст с НВV

Брошурите за обучение за пациенти в юношеска възраст с ХИВ и НВV трябва да съдържат следните основни съобщения:

- Препоръчва се мултидисциплинарен подход при лечението на пациенти в юношеска възраст
- При пациенти, инфектирани с ХИВ и с НВV, съществува повишен риск от бъбречно заболяване, свързан с продукти като Тенофовир дизопроксил Zentiva, съдържащи тенофовир дизопроксил.
- Не се препоръчва употребата на Тенофовир дизопроксил Zentiva при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане
- Трябва да се избягва употребата на Тенофовир дизопроксил Zentiva едновременно с или наскоро след употреба на нефротоксични лекарствени продукти. Ако Тенофовир дизопроксил Zentiva се използва с нефротоксични лекарствени продукти, бъбречната функция трябва да се следи внимателно в съответствие с препоръчания график.
- При пациентите трябва да се направи оценка на бъбречната функция на изходно ниво преди започване на терапията с Тенофовир дизопроксил Zentiva
- Важността на редовното проследяване на бъбречната функция по време на терапията с Тенофовир дизопроксил Zentiva
- Препоръчителен график за проследяване на бъбречната функция, отчитащ наличието или липсата на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане
- Ако е потвърдено, че серумните фосфати са $< 3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$) при пациенти в юношеска възраст, получаващи тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица. Ако бъдат установени или се подозират бъбречни аномалии, трябва да се проведе консултация с нефролог, за да се обмисли прекъсване на лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva. Прекъсване на лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.
- Тенофовир дизопроксил Zentiva може да причини намаление на КМП и ефектите на свързаните с Тенофовир дизопроксил Zentiva промени в КМП върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи фрактури понастоящем не са известни при пациенти в юношеска възраст
- Ако бъдат установени или се подозират костни аномалии, трябва да се проведат консултации с ендокринолог и/или нефролог

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката и картонената опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенофовир дизопроксил Zentiva 245 mg филмирани таблетки
Тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се използва в рамките на 60 дни след първоначалното отваряне. Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Дата на отваряне: [само върху вторичната опаковка]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1127/001 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тенофовир дизопроксил Zentiva [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: [само върху вторичната опаковка]
SN: [само върху вторичната опаковка]
NN: [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Тенофовир дизопроксил Zentiva 245 mg филмирани таблетки Тенофовир дизопроксил (Tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тенофовир дизопроксил Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тенофовир дизопроксил Zentiva
3. Как да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тенофовир дизопроксил Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Тенофовир дизопроксил Zentiva е предписан за Вашето дете, моля, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е насочена към Вашето дете (в такъв случай, моля, четете се чете „Вашето дете/детето Ви/детето“ вместо „Вие/Вас/Ви“).

1. Какво представлява Тенофовир дизопроксил Zentiva и за какво се използва

Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа активното вещество тенофовир дизопроксил. Това активно вещество представлява антиретровирусно средство или антивирусно лекарство, което се използва за лечение на ХИВ или НВУ или и двете. Тенофовир представлява нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза, обикновено познат като НИОТ и действа като пречи на нормалното действие на ензими (при ХИВ обратна транскриптаза; при хепатит В ДНК-полимераза), които са от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При ХИВ Тенофовир дизопроксил Zentiva винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

Тенофовир дизопроксил Zentiva се използва за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус). Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години, които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които не са вече напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**

Тенофовир дизопроксил Zentiva се използва също за лечение за хроничен хепатит В, инфекция с НВУ (вирус на хепатит В). Таблетките са подходящи за:

- **възрастни**
- **юноши на възраст от 12 до под 18 години.**

Не трябва да имате ХИВ, за да бъдете лекувате с Тенофовир дизопроксил Zentiva за НВУ.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

Възможно е да предадете ХИВ или HBV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тенофовир дизопроксил Zentiva

Не приемайте Тенофовир дизопроксил Zentiva

- ако сте алергични към тенофовир, тенофовир дизопроксил фосфат или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар и не приемайте Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Тенофовир дизопроксил Zentiva

- **Внимавайте да не заразите други хора.** Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Тенофовир дизопроксил Zentiva не намалява риска от предаване на HBV на други лица чрез сексуален контакт или заразяване с кръв. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.
- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте имали бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви.** Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се дава на юноши, които имат бъбречни проблеми. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците Ви. Тенофовир дизопроксил Zentiva може да засегне бъбреците Ви по време на лечението. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи как действат бъбреците Ви. Ако сте възрастен, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате таблетките по-рядко. Не намалявайте предписаната Ви доза, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Обикновено Тенофовир дизопроксил Zentiva не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (вижте Други лекарства и Тенофовир дизопроксил Zentiva). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Костни проблеми.** При някои от възрастните пациентите с ХИВ, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Костни проблеми (понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

- **Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.**
Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас. Ако сте имали чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния Ви дроб.

- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva да развие прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви може да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като започнете да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, веднага уведомете Вашия лекар.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте на повече от 65 години.** Тенофовир дизопроксил Zentiva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Тенофовир дизопроксил Zentiva, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

Деца и юноши

Тенофовир дизопроксил Zentiva е подходящ за:

- **заразени с ХИВ-1 юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е под 35 kg и които преди това са лекувани с други лекарства за ХИВ, които вече не са напълно ефективни поради развитие на резистентност или са довели до нежелани реакции.**
- **заразени с HBV юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg.**

Тенофовир дизопроксил Zentiva не е подходящ при следните групи:

- **за заразени с ХИВ-1 деца под 12 години.**
- **за заразени с HBV деца под 12 години.**

За дозировка вижте точка 3, Как да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Други лекарства и Тенофовир дизопроксил Zentiva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- **Не спирайте приема на други анти-ХИВ лекарства,** предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Тенофовир дизопроксил Zentiva, ако имате едновременно HBV и ХИВ.
- **Не приемайте Тенофовир дизопроксил Zentiva,** ако вече приемате други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Не приемайте Тенофовир дизопроксил Zentiva едновременно с лекарства, съдържащи адефовир дипивоксил (лекарство, използвано за лечение на хроничен хепатит В).

- **Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви.**

Те включват:

- аминокликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции),
 - амфотерицин В (за гъбични инфекции),
 - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции),
 - интерлевкин-2 (за лечение на рак),
 - адефовир дипивоксил (за HBV),
 - такролимус (за потискане на имунната система),
 - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки).
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекция):** Приемът на Тенофовир дизопроксил Zentiva с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
 - **Важно е също така да уведомите Вашия лекар, ако приемате ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, за да лекувате хепатит С инфекция.**

Тенофовир дизопроксил Zentiva с храна и напитки

Приемайте Тенофовир дизопроксил Zentiva с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Не трябва да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva по време на бременност**, освен ако не е изрично обсъдено с Вашия лекар. Въпреки че има ограничени клинични данни относно приложението на Тенофовир дизопроксил Zentiva при бременни жени, той обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно наложително.
- **Ако забременеете** или планирате да забременеете, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от антиретровирусната Ви терапия за Вас и детето Ви.
- Ако по време на бременността **сте приемали Тенофовир дизопроксил Zentiva**, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- **Недейте да кърмите по време на лечение с Тенофовир дизопроксил Zentiva.** Това се налага, защото активното вещество на това лекарство преминава в кърмата.
- Ако сте жена, инфектирана с ХИВ или HBV, не трябва да кърмите за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Тенофовир дизопроксил Zentiva може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност докато приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva, **не шофирайте или не карайте велосипед** и не използвайте никакви инструменти или машини.

Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа лактоза монохидрат

Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva

Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

- **Възрастни: 1 таблетка всеки ден с храна** (напр. с основното хранене или с лека закуска).
- **Юноши на възраст от 12 до под 18 години, чието тегло е поне 35 kg:** 1 таблетка всеки ден с храна (напр. с основното хранене или с лека закуска).

Ако имате особен проблем с преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок, и го изпийте веднага.

- **Винаги приемайте дозата, която е препоръчана от Вашия лекар.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява риска от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако сте възрастен и имате бъбречни проблеми,** Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva по-рядко.
- Ако имате HBV, Вашият лекар може да Ви предложи тест за ХИВ, за да провери дали нямате едновременно HBV и ХИВ.

Направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

Ако сте приели повече от необходимата доза Тенофовир дизопроксил Zentiva

Ако случайно сте приели твърде много таблетки Тенофовир дизопроксил Zentiva е възможно е възможно да имате повишен риск за възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4 Възможни нежелани реакции). Обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приемате.

Ако сте пропуснали да приемете Тенофовир дизопроксил Zentiva

Важно е да не пропускате доза Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Ако сте пропуснали доза Тенофовир дизопроксил Zentiva, разберете колко време е минало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако е по-малко от 12 часа** от обичайното време за приемането ѝ, приемете я колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.
- **Ако е повече от 12 часа** от времето, когато е трябвало да я приемете, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Тенофовир дизопроксил Zentiva, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Ако сте спрели приема на Тенофовир дизопроксил Zentiva

Не спирайте приема на Тенофовир дизопроксил Zentiva без да се посъветвате с Вашия лекар. Спирането на лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva може да намали ефективността на лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар.

Ако имате хепатит В или едновременно ХИВ и хепатит В (коинфекция), е особено важно да не спирате лечението Ви с Тенофовир дизопроксил Zentiva преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Тенофовир дизопроксил Zentiva. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

- Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете да приемате Тенофовир дизопроксил Zentiva по каквато и да е причина, особено ако имате някакви нежелани реакции или ако имате друго заболяване.
- Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението Ви забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията Ви с хепатит В.
- Свържете се с Вашия лекар, преди да започнете отново да приемате таблетките Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Лекарят на детето Ви ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: информирайте незабавно Вашия лекар

Лактатната ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта) е рядка (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да е животозастрашаваща. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:

- задълбочено, учестено дишане,
- сънливост,
- гадене, повръщане и болки в стомаха.

Ако смятате, че може да имате **лактатна ацидоза, свържете се незабавно с Вашия лекар.**

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- **болка в корема**, причинена от възпаление на задстомашната жлеза,
- увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до всеки 1 на 1 000 пациенти):

- възпаление на бъбреците, **повишено отделяне на урина и чувство за жажда**
- **промени в урината и болки в гърба**, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- размекване на костите (с **болки в костите** и понякога водещо до счупвания), което може да се появи поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците
- **затлъстяване на черния дроб.**

Ако смятате, че е възможно да имате някоя от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 1 на всеки 10 пациенти):

- диария,
- повръщане,
- гадене,
- замаяност,
- обрив,
- чувство за слабост.

Изследвания може да покажат също:

- намалени нива на фосфатите в кръвта

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти):

- главоболие,
- болка в стомаха,
- умора,
- усещане за раздуване на корема,
- газове

Изследвания може да покажат също:

- проблеми с черния дроб

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост.

Изследвания може да покажат също:

- понижени нива на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми със задстомашната жлеза

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулна тъкан, размекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до счупвания), мускулни болки, мускулна слабост и понижени нива на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

Следните нежелани реакции са **редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тенофовир дизопроксил Zentiva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се използва до 60 дни след първоначалното отваряне. Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Тенофовир дизопроксил Zentiva

- Активното вещество е тенофовир. Всяка таблетка съдържа тенофовир дизопроксил фосфат (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)
- Другите съставки са:
- Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, повидон, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид, триацетин, индигокармин алуминиев лак.

Как изглежда Тенофовир дизопроксил Zentiva и какво съдържа опаковката

Тенофовир дизопроксил Zentiva 245 mg филмирани таблетки са с продълговата форма, светлосиньо оцветени филмирани таблетки с размери приблизително 17,2 x 8,2 mm.

Налични са следните опаковки:

Картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка по 30 филмирани таблетки и 3 бутилки по 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Отворете бутилките чрез натискане на обезопасената за деца капачка надолу и я завъртете обратно на часовниковата стрелка.

Всяка бутилка съдържа десикант силикагел, който трябва да се съхранява в бутилката, за да помогне за защитата на таблетките Ви. Десикантът силикагел се съдържа в отделен контейнер и не трябва да се поглъща.

Притежател на разрешението за употреба

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

Производител

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Румъния

или

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Германия

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на разрешителното за употреба:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тенофовир дизопроксил, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на намаляващата употреба на диданозин в комбинация с тенофовир дизопроксил и при липсата на случаи на лактатна ацидоза, съобщени при това едновременно приложение от 2015 г., се счита за уместно премахването на описанието на предупрежденията относно едновременното приложение в точка 4.4 на КХП и пълното им премахване от точка 4.8 на КХП, като се обнови наличната в момента информация в точка 4.5 на КХП.

Въз основа на събраните до момента данни за употребата на тенофовир дизопроксил в контекста на предотвратяване на предаването от майката на детето (ПМД) на инфекция с вируса на хепатит В (HBV) се добавя текст в точка 4.6 на КХП за предоставяне на основните данни за безопасност от три проучвания, оценяващи тенофовир дизопроксил в този контекст.

На базата на актуализиран кумулативен преглед относно лактатна ацидоза, предоставен от ПРУ, с конкретен фокус върху 55 нови случая, съобщени след последния преглед, извършен през 2014 г., PRAC препоръчва добавянето на текст в точка 4.8 на КХП поради сериозността на случаите (2 с летален изход).

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за тенофовир дизопроксил CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба.