

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera fosforanu tenofowiru dizoproksyl (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 214,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Podłużne, jasnoniebieskie tabletki powlekane, o wymiarach ok. 17,2 mm na 8,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenie HIV-1

Produkt Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1.

U osób dorosłych wykaz korzyści, jakie daje dizoproksyl tenofowiru w zakażeniu HIV-1, oparto na wynikach jednego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, obejmującego także pacjentów z wysokim mianem wirusa (> 100 000 kopii/ml) oraz badań z udziałem pacjentów uprzednio poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zakończonej niepowodzeniem na wczesnym jej etapie (< 10 000 kopii/ml, gdzie większość pacjentów miała < 5 000 kopii/ml), zaś dizoproksyl tenofowiru dodano do ustalonego schematu terapii podstawowej (zasadniczo obejmującej trzy leki).

Produkt Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane wskazany jest również do leczenia zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, z opornością na NRTI (nukleotydomy inhibitor odwrotnej transkryptazy, ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitor) lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

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

Zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Produkt Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1).
- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1).

- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Produkt Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

HIV-1 i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Dorośli i młodzież w wieku 12 do < 18 lat i masie ciała ≥ 35 kg

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

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

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

Optymalna długość leczenia jest nieznana. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

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

U dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby, przerwanie leczenia nie jest zalecane.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 2 do < 12 lat stosowane są zmniejszone dawki tenofowiru (substancji czynnej produktu Tenofovir disoproxil Zentiva) w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Ponieważ produkt Tenofovir disoproxil Zentiva jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych o mocy 245 mg, nie nadaje się do stosowania u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat. Dostępne są inne odpowiednie produkty lecznicze.

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

Pominięta dawka

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Tenofowir wydalany jest przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wzrasta narażenie na działanie tenofowiru.

Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dizoproksylu tenofowiru u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dizoproksyl tenofowiru należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia.

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

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

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

Jeśli podanie mniejszej dawki nie jest możliwe, można wydłużyć przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami 245 mg dizoproksylu tenofowiru tabletki powlekane.

Podawanie 245 mg dizoproksylu tenofowiru co 48 godzin jest możliwe w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy, ale nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego

powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie

Nie jest możliwy odpowiedni dobór dawek ze względu na brak tabletek o innej mocy, dlatego nie jest zalecane stosowanie produktu w tej grupie pacjentów. W przypadku braku dostępu do leczenia alternatywnego, stosując tabletki polekane, 245 mg, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami:

Ciężkie zaburzenia czynności nerek: 245 mg dizoproksylu tenofowiru można podawać co 72-96 godzin (dawkowanie dwa razy na tydzień).

Pacjenci poddawani hemodializie: 245 mg dizoproksylu tenofowiru można podawać co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy*.

Powyższe dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami produktu Tenofovir disoproxil Zentiva, 245 mg, tabletki powlekane nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Dlatego też należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Sposób podawania

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

W wyjątkowych przypadkach pacjentom mającym trudności z połykaniem, produktu Tenofovir disoproxil Zentiva można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

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

HIV-1

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

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

Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

Wpływ na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

Jeżeli u któregoś dorosłego pacjenta otrzymującego dizoproksyl tenofowiru stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru. Przerwanie leczenia dizoproksylem

tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Wpływ na kości

U pacjentów zakażonych HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano dizoproksyl tenofowiru ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru. W tej grupie do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco wyższe. Jednakże po 144 tygodniach nie

wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań.

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

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

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia dizoproksylem tenofowiru.

Przerwanie leczenia dizoproksylem tenofowiru należy również rozważyć w przypadku postępującego zaburzenia czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wpływ na kości

Tenofovir disoproxil Zentiva może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z dizoproksylem tenofowiru zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań, nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

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

Schorzenia wątroby

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

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

Zaostrzenie zapalenia wątroby

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

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

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami śmiertelne, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

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

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

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

Wykazano, że równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksyłaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia

HIV zawierającym dizoproksyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

Martwica kości

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Laktoza

Produkt Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera laktozę jednowodną. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

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

Produktu Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

Dydanozyna

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

Produkty lecznicze wydalane przez nerki

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

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

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

Inne interakcje

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

Tabela 1: Interakcje między dizoproksylem tenofowiru a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir, rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir (300 mg 2 x d., 100 mg 2 x d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).</p> <p>Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem.</p> <p>Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.</p>
Adefowir dipiwoksyłu	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyłu (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Podczas równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑39% C_{max}: ↑55% C_{min}: ↑52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 200 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + raltegrawir (400 mg 2 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenzu może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, rylpiwiryna, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg dizoproksylu tenofowiru
<p>Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 100 mg 1 × d. + 100 mg 1 × d.)³ + darunawir (800 mg 1 × d.) + rytonawir (100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

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

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

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

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

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych łącznie 327 kobiet w ciąży z przewlekłym zakażeniem HBV otrzymywało dizoproksyl tenofowiru (245 mg) raz na dobę od 28. do 32. tygodnia

ciąży do upływu 1 - 2 miesięcy po porodzie; kobiety i ich dzieci były objęte obserwacją przez okres do 12 miesięcy po porodzie. W zebranych danych nie pojawił się żaden sygnał bezpieczeństwa.

Karmienie piersią

Wykazano, że tenofowir przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu tenofowiru na organizm noworodków lub niemowląt. Dlatego produktu leczniczego Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV i HBV na niemowlę zasadą jest zalecenie, aby kobieta zakażona HIV i HBV nie karmiła piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B: ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 641 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, poddawanych przez 48 tygodni leczeniu z zastosowaniem 245 mg dizoproksylu tenofowiru na dobę (n = 426) lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru. Po początkowym pogorszeniu się czynności nerek o około -4,9 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub -3,9 ml/min/1,73 m² (według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek [MDRD, ang. modification of diet in renal disease]) po pierwszych 4 tygodniach leczenia, szybkość rocznego pogorszenia się czynności nerek po rozpoczęciu badania, zgłoszona u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru wynosiła -1,41 ml/min na rok (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) i -0,74 ml/min/1,73 m² na rok (według wzoru MDRD).

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

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

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

Osoby z wysokimi wartościami początkowymi CPT były bardziej narażone na ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Częstość występowania	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo często:	hipofosfatemia ¹
Niezbyt często:	hipokaliemia ¹
Rzadko:	kwasicca mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	zawroty głowy
Często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
Często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Bardzo często:	wysypka
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Niezbyt często:	rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) ^{1, 2} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ² , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	astenia
Często:	zmęczenie

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ produkt Tenofovir disoproxil Zentiva może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa). Po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona, mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci

równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynność nerek, mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa

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

HIV-1:

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Martwica kości

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia

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

Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

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

Dzieci i młodzież

HIV-1

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 8 spośród 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) narażonych na dizoproksyl tenofowiru (mediana okresu narażenia na dizoproksyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni) przerwało leczenie badaniem lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań z klinicznego punktu widzenia odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m² pc. Spośród nich, u 3 pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie dizoproksylu tenofowiru nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

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

Dane dotyczące HIV

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/mm³, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4 log₁₀ kopii/ml (u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło < 5000 kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253. pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% - mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% - mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

W 24. tygodniu średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej log₁₀ poziomów RNA HIV-1 w surowicy (DAVG₂₄) wyniosła -0,03 log₁₀ kopii/ml oraz -0,61 log₁₀ kopii/ml u osób otrzymujących odpowiednio placebo i 245 mg dizoproksylu tenofowiru (p < 0,0001). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść dizoproksylu tenofowiru w dawce 245 mg, obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu (DAVG₂₄) (+13 komórek/mm³ dla 245 mg dizoproksylu tenofowiru w porównaniu do -11 komórek/mm³ dla placebo, wartość p = 0,0008). Odpowiedź przeciwwirusowa na dizoproksyl tenofowiru utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG₄₈ wynosiła -0,57 log₁₀ kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem leku standardowego, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dizoproksylu tenofowiru w dawce 245 mg w porównaniu do stawudyny, podczas stosowania w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 279 komórek/mm³, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,91 log₁₀ kopii/ml, 19% pacjentów miało objawowe zakażenie HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. Czterdzieści trzy procent pacjentów miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła < 200 komórek/ml.

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

W 48. tygodniu leczenia średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 była zbliżona w obu leczonych grupach (-3,09 oraz -3,09 log₁₀ kopii/ml; +169 oraz 167 komórek/mm³, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg dizoproksylu tenofowiru oraz stawudynę). W 144. tygodniu leczenia, średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych nadal były zbliżone w obu leczonych grupach (-3,07 i -3,03 log₁₀ kopii/ml; +263 i +283 komórek/mm³, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg dizoproksylu tenofowiru oraz stawudynę). Niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 obserwowano zgodną odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg.

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

dizoproksylem tenofowiru rozwinęła się w wirusie substytucja K70E. Zarówno analizy genotypowe, jak i fenotypowe nie wskazywały na inne drogi powstawania oporności na tenofowir.

Dane dotyczące HBV

Działanie przeciwwirusowe przeciw HBV w warunkach in vitro: działanie przeciwwirusowe tenofowiru przeciw HBV w warunkach *in vitro* było oceniane w linii komórek HepG2 2.2.15. Wartości EC₅₀ dla tenofowiru wyniosły 0,14 do 1,5 µmol/l przy wartościach CC₅₀ (stężenia cytotoksyczności 50%) > 100 µmol/l.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

Parametr	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowiru dizoprosylu 1 245 mg n = 250	Adefowiru dipiwoksylu 10 mg n = 125	Tenofowiru dizoprosylu 1 245 mg n = 176	Adefowiru dipiwoksylu 10 mg n = 90
Odpowiedź całkowita (%)^a	71*	49	67*	12
Histologia Odpowiedź histologiczna (%) ^b	72	69	74	68
Mediana obniżenia miana DNA HBV od wartości początkowej^c (log ₁₀ kopii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
DNA HBV (%) < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	93*	63	76*	13
AIAT (%) Znormalizowana AIAT ^d	76	77	68*	54
Serologia (%)				
HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	22/21	18/18
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg dizoprosylu tenofowiru lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na dizoprosyl tenofowiru w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu

supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia dizoproksylem tenofowiru (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

^b 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^e 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^g 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^h 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 144 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁱ 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^j 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 192 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^l 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy.

Tabela 5: Parametry skuteczności u wyrównanych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 96., 144., 192. 240. 288. i 384. tygodniu leczenia metodą otwartej próby

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

^a W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. *long term evaluation*) - Pacjenci, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384., z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również pacjenci, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęci w mianowniku.

^b 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^e 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^f 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^h 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 144 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁱ 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 144 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

^j 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

^k 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 192 tygodnie leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^m 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

ⁿ 48 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie 240 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

^p 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

	Badanie 174-0102 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg)	
	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg n = 250 ^c	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 125 ^d	Tenofowir u dizoproksy l 245 mg n = 176 ^c	Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na dizoproksyl tenofowiru 245 mg n = 90 ^d
Odpowiedź histologiczna ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

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

^d 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby a następnie do 192 tygodni leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby.

Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiremią (miano DNA HBV ≥1000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu przez ponad 24 tygodnie. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV <400 kopii/ml (<69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV (<169 kopii/ml [<29 j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stwierdzono w porównaniu z 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabiną i dizoproksyl tenofowiru metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

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

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dizoproksylu tenofowiru (n = 45), emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (n = 45) lub entekawiru

(n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log₁₀ kopii/ml a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j.m./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 0,5$ mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące < 2 mg/dl.

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

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

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg (n = 45)	Emtrycytabina 200 mg+dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n = 45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 0,5$ mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA HBV n (%) < 400 kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
AlAT n (%) Prawidłowa aktywność AlAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej	-0,8	-0,9	-1,3
Średnia zmiana w skali MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>) w porównaniu do wartości początkowej	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Według analizy traktującej każdego pacjenta, który nie ukończył badania lub zmienił lek, jako niepowodzenie terapii, 50% (21/42) pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru, 76% (28/37)

pacjentów otrzymujących emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru oraz 52% (11/21) pacjentów otrzymujących entekawir osiągnęło miano DNA HBV <400 kopii/ml w 168. tygodniu.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg dizoproksylu tenofowiru były oceniane w randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV ≥ 1000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo, odpowiednio do grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru i do grupy leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log₁₀ kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

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

Oporność kliniczna

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

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

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez okres do 168 tygodni.

Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 6/8 pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. tygodniu. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu GS-US-174-0121 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę, na początku badania otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez okres do 240 tygodni. Łącznie u 4 pacjentów wystąpił epizod wiremii (miano DNA HBV > 400 kopii/ml) w ostatnim punkcie czasowym w trakcie leczenia dizoproksylem tenofowiru. Wśród nich dane sekwencyjne z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 2 spośród 4 pacjentów. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (GS-US-174-0115), 52 pacjentów (w tym 6 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody ślepej próby przez okres do 72 tygodni, a następnie 51/52 pacjentów przeszło do leczenia dizoproksylem tenofowiru z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa dizoproksyl tenofowiru-dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. tygodniu (n = 6), 72. tygodniu (n = 5), 96. tygodniu (n = 4), 144. tygodniu (n = 2) i 192. tygodniu (n = 3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów (w tym 2 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania) początkowo otrzymywało placebo z zastosowaniem metody ślepej próby przez 72 tygodnie i 52/54 pacjentów otrzymało później fumaran dizoproksylu tenofowiru (grupa PLB-dizoproksyl tenofowiru). Badania genotypowe wykonano u wszystkich pacjentów z tej grupy z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml w 96. tygodniu (n = 17), 144. tygodniu (n = 7) i 192. tygodniu (n = 8). W wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na dizoproksyl tenofowiru.

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: w badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 12 do <18 lat, z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV ≥ 105 kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy (≥ 2 x górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (>6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydam, niezawierające dizoproksyl tenofowiru (>16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam, 84% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV <400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydziestu jeden z 32. pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydam było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV ≥ 105 kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy >1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć

procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	Tenofowiru dizoproksyl-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	Tenofowiru dizoproksyl-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru	Tenofowiru dizoproksyl-dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca ^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)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	Tenofowiru dizoproksyl- dizoproksyl tenofowiru	PLB- dizoproksyl tenofowiru	Tenofowiru dizoproksyl- dizoproksyl tenofowiru	PLB- dizoproksyl tenofowiru	Tenofowiru dizoproksyl- dizoproksyl tenofowiru	PLB-dizoproksyl tenofowiru
Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy

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

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w 72. tygodniu

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

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

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

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

	Początek badania		48. tydzień	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Średni (SD) wskaźnik Z-score dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	0,02	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	0,11 (0,743)	-0,05 (1,479)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	18,3% (11 osób)	6,9% (2 osoby)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	6,7% (4 osoby)	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^b	nd.	nd.	3,8%	7,6%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,5%	8,9%

nd. = nie dotyczy

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

^b Drugorzędowy punkt końcowy w 48. tygodniu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dizoproksylu tenofowiru pacjentom zakażonym HIV, dizoproksyl tenofowiru zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianie do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek dizoproksylu tenofowiru pacjentom zakażonym HIV powodowało wystąpienie średnich (%CV, współczynnik zmienności - ang. *coefficient of variation*) wartości C_{max} , AUC oraz C_{min} tenofowiru odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z pożywieniem. Biodostępność tenofowiru z dizoproksylu tenofowiru po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie dizoproksylu tenofowiru z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczów podwyższyło biodostępność po podaniu doustnym, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i wartości C_{max} o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów będących po posiłku pierwszej dawki dizoproksylu tenofowiru, mediana C_{max} w surowicy

mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie dizoproksylu tenofowiru z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Wiek

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

HIV-1: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 do <18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała ≥ 35 kg. Średnie (\pm SD) C_{max} i AUC_{tau} wynoszą odpowiednio $0,38 \pm 0,13$ µg/ml i $3,39 \pm 1,22$ µg·h/ml. Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u nastoletnich pacjentów otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg

dizoproksylu tenofowiru, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV ani HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa - CrCl >80 ml/min; lekkie zaburzenia - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl >80 ml/min do 3064 (30%) ng·h/ml, 6009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, iż podczas podawania leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy C_{min} niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznane.

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

U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min lub u pacjentów już mających ESRD i wymagających dializy, zaleca się zmianę przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami 245 mg dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.2).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Ocena ryzyka dla środowiska

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Triacetyna
Indygotyna, lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres trwałości po pierwszym otwarciu: 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczonym przed dostępem dzieci oraz zabezpieczeniem gwarancyjnym (aluminiową folią) w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający (w pojemniku).

Dostępne są następujące wielkości opakowań 30 tabletek powlekanych (1 butelka po 30 tabletek) oraz 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Opakowanie otwiera się poprzez wciśnięcie wieczka zabezpieczającego i przekręcenie go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
102 37 Praga 10,
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2016

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukareszt 032266
Rumunia

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim lekarzom, którzy będą przepisywać (stosować) produkt Tenofovir disoproxil Zentiva u młodzieży, pakiet edukacyjny dla lekarzy, zawierający Charakterystykę Produktu Leczniczego i odpowiednią broszurę edukacyjną, jak wyszczególniono poniżej:

- broszura edukacyjna dotycząca HIV u dzieci i młodzieży
- broszura edukacyjna dotycząca HBV u dzieci i młodzieży

W broszurach edukacyjnych dotyczących HIV i HBV u młodzieży należy zamieścić przedstawione niżej kluczowe informacje:

- O tym, że przy leczeniu młodzieży zalecane jest podejście multidyscyplinarne;
- O tym, że istnieje zwiększone ryzyko choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV i HBV, związane z produktami zawierającymi dizoproksyl tenofowir, takimi jak Tenofovir disoproxil Zentiva;
- O tym, że produkt Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek;
- O tym, że należy unikać podawania produktu Tenofovir disoproxil Zentiva jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli produkt Tenofovir disoproxil Zentiva stosuje się razem z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym, konieczne jest ściśle monitorowanie czynności nerek, zgodnie z zalecanym harmonogramem;
- O tym, że przed rozpoczęciem leczenia produktem Tenofovir disoproxil Zentiva pacjent powinien mieć wykonaną początkową ocenę czynności nerek;
- Znaczenie regularnego kontrolowania czynności nerek w czasie leczenia produktem Tenofovir disoproxil Zentiva;
- Zalecany harmonogram kontrolowania czynności nerek, uwzględniający dodatkowe czynniki ryzyka zaburzenia czynności nerek;
- O tym, że jeśli u któregośkolwiek pacjenta nastoletniego otrzymującego dizoproksyl tenofowiru potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek;
W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia produktem Tenofovir disoproxil Zentiva. Przerwanie leczenia produktem Tenofovir disoproxil Zentiva należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny;
- O tym, że produkt Tenofovir disoproxil Zentiva może powodować zmniejszenie BMD i że wpływ związanych z produktem Tenofovir disoproxil Zentiva zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany u dzieci i młodzieży;
- O tym, że w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić konsultację z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Butelka i pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane
Tenofowiru dizoproksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek należy zużyć w ciągu 60 dni po pierwszym otwarciu. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Data otwarcia opakowania [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1127/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1127/002 90 (3 x 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Tenofovir disoproxil Zentiva [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]
SN: [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]
NN: [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane Tenofowiru dizoproksyl

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tenofovir disoproxil Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Jak przyjmować lek Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Jeśli lek Tenofovir disoproxil Zentiva jest przepisany dziecku, należy zauważyć, że wszystkie informacje w niniejszej ulotce są skierowane do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent dorosły”).

1. Co to jest lek Tenofovir disoproxil Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Lek Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera substancję czynną dizoproksyl tenofowiru. Ta substancja czynna jest lekiem przeciwretrowirusowym, czyli przeciwwirusowym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności, ang. *Human Immunodeficiency Virus*) lub HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B, ang. *hepatitis B virus*) lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymów (w HIV odwrotnej transkryptazy, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - polimerazy DNA), mających kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku HIV, lek Tenofovir disoproxil Zentiva należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażenia HIV.

Tenofovir disoproxil Zentiva jest przeznaczony do leczenia zakażenia HIV. Tabletki są odpowiednie dla:

- **dorosłych**
- **młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, uprzednio leczonej** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane.

Tenofovir disoproxil Zentiva jest przeznaczony również do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B). Tabletki są odpowiednie dla:

- **dorosłych**
- **młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.**

Pacjent nie musi mieć HIV, aby być leczony lekiem Tenofovir disoproxil Zentiva na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących Tenofovir disoproxil Zentiva wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

Możliwe jest również przeniesienie HIV lub HBV na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tenofovir disoproxil Zentiva

Kiedy nie przyjmować leku Tenofovir disoproxil Zentiva

- Jeśli pacjent ma uczulenie na tenofowir, fosforan dizoproksylu tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza i nie przyjmować leku Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Należy uważać, aby nie zarazić innych osób.** Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności, konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek Tenofovir disoproxil Zentiva nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.
- **Jeśli pacjent przebył chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.** Leku Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać młodzieży, u której występuje choroba nerek. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz, w celu oceny czynności nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Lek Tenofovir disoproxil Zentiva może szkodliwie oddziaływać na nerki w trakcie leczenia. W trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek. Jeśli pacjent jest dorosły, lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie tabletek. Nie należy zmniejszać przepisanej dawki, chyba że zalecił to lekarz.

Leku Tenofovir disoproxil Zentiva na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz „Inne leki i lek Tenofovir disoproxil Zentiva”). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **Schorzenia kości.** U niektórych dorosłych pacjentów z HIV poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Schorzenia kości (czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym

wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Tenofovir disoproxil Zentiva mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Tenofovir disoproxil Zentiva u pacjentów powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano Tenofovir disoproxil Zentiva, będą pozostawać pod kontrolą lekarską.

Dzieci i młodzież

Tenofovir disoproxil Zentiva jest odpowiedni dla:

- **zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg i uprzednio leczonej** innymi lekami na HIV, które nie są już w pełni skuteczne z powodu rozwoju oporności lub spowodowały działania niepożądane
- **zakażonej HBV młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest odpowiedni dla następujących grup:

- **nie dla zakażonych HIV-1 dzieci** młodszych niż 12 lat
- **nie dla zakażonych HBV dzieci** młodszych niż 12 lat.

Dawkowanie, patrz punkt 3. „Jak przyjmować lek Tenofovir disoproxil Zentiva”.

Lek Tenofovir disoproxil Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie przerywać przyjmowania leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.
- **Nie przyjmować leku Tenofovir disoproxil Zentiva** równocześnie z jakimikolwiek lekami zawierającymi dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Nie przyjmować leku Tenofovir disoproxil Zentiva równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).

- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
 - amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
 - foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
 - interleukina-2 (w leczeniu raka),
 - adefowir dipiwoksyli (w HBV),
 - takrolimus (do supresji układu immunologicznego),
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).
- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Tenofovir disoproxil Zentiva z innymi lekami przeciwwirusowymi, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi i zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy, czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
 - **Należy także poinformować lekarza** o przyjmowaniu ledispawiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru w celu leczenia zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Stosowanie leku Tenofovir disoproxil Zentiva z jedzeniem i piciem

Lek Tenofovir disoproxil Zentiva przyjmować z jedzeniem (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Leku Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy przyjmować w okresie ciąży** bez szczegółowego przedyskutowania tej kwestii z lekarzem. Chociaż istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva przez ciężarne kobiety, zazwyczaj nie stosuje się go, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.
- **Jeśli pacjentka jest w ciąży** lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych korzyści i zagrożeń, dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.
- **Jeśli pacjentka przyjmowała lek Tenofovir disoproxil Zentiva** w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- **Podczas przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva pacjentka nie powinna karmić piersią**, ponieważ substancja czynna tego leku przenika do mleka u ludzi.
- Kobiety zakażone HIV lub HBV nie powinny karmić piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tenofovir disoproxil Zentiva może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Tenofovir disoproxil Zentiva odczuwa się zawroty głowy, **nie należy prowadzić pojazdów ani nie należy**

jeździć na rowerze oraz nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera laktozę jednowodną

Lek Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera laktozę jednowodną. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Tenofovir disoproxil Zentiva

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka:

- **Dorośli: 1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).
- **Młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg: 1 tabletkę przyjmowaną raz na dobę z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

W przypadku znacznych trudności z połknięciem, tabletkę można rozkruszyć czubkiem łyżki. Następnie proszek wymieszać z około 100 ml (pół szklanki) wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i natychmiast wypić.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz.
- **Jeśli pacjent jest dorosły i występują u niego problemy z nerkami,** lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie leku Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Jeśli pacjent jest zakażony HBV, lekarz może zaproponować wykonanie badania na HIV, aby sprawdzić, czy u pacjenta występuje jednocześnie zakażenie HBV i HIV.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta innych leków przeciwwirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tenofovir disoproxil Zentiva

Pomyłkowe przyjęcie zbyt wielu tabletek leku Tenofovir disoproxil Zentiva może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą opakowanie z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Tenofovir disoproxil Zentiva

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Tenofovir disoproxil Zentiva.

Jeśli pacjent pominie dawkę leku Tenofovir disoproxil Zentiva, należy obliczyć, ile czasu minęło od momentu, kiedy należało ją przyjąć.

- **Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin** od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin** od pory, kiedy pacjent powinien przyjąć dawkę, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Tenofovir disoproxil Zentiva wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku Tenofovir disoproxil Zentiva.

Przerwanie przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva

Nie przerywać przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Tenofovir disoproxil Zentiva może prowadzić do osłabienia skuteczności zaleconego przez lekarza leczenia.

Jest bardzo ważne, aby **pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub równocześnie zakażeni HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Tenofovir disoproxil Zentiva bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Tenofovir disoproxil Zentiva wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

- Zanim z jakiegokolwiek powodu przerwie się przyjmowanie leku Tenofovir disoproxil Zentiva, należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub niezwyklej objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.
- Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Tenofovir disoproxil Zentiva należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza

Kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to rzadkie (może występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:

- pogłębiony, szybki oddech,
- senność,
- nudności, wymioty i ból brzucha.

Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego **kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- **ból brzucha** spowodowany zapaleniem trzustki,
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie nerek, **wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia**,
- **zmiany w wynikach badań moczu** oraz **ból pleców** spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek,
- rozmiękanie kości (objawiające się **bólem kości** i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych,
- **stłuszczenie wątroby**.

Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiło u niego którekolwiek z powyższych poważnych działań niepożądanych, powinien skontaktować się z lekarzem.

Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- biegunka,
- wymioty,
- nudności,
- zawroty głowy,
- wysypka,
- uczucie osłabienia.

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy,
- ból żołądka,
- uczucie zmęczenia,
- uczucie rozdęcia brzucha,
- wzdęcia.

Badania mogą również wykazać:

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi,
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), ból mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby,
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Tenofovir disoproxil Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek należy zużyć w ciągu 60 dni po pierwszym otwarciu. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Tenofovir disoproxil Zentiva

- Substancją czynną leku jest tenofovir. Każda tabletkę leku fosforanu dizoproksyl tenofowiru (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru).
- Pozostałe składniki to:
rdzeń: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian;
otoczka: laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, indygotyna, lak.

Jak wygląda lek Tenofovir disoproxil Zentiva i co zawiera opakowanie

Lek Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg tabletki powlekane to podłużne, jasnoniebieskie tabletki powlekane o wymiarach ok. 17,2 na 8,2 mm.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie otwiera się poprzez wcisnięcie wieczka zabezpieczającego i przekręcenie go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnym pojemniku i nie należy go połykać.

Podmiot odpowiedzialny

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
102 37 Praga 10,
Republika Czeska

Wytwórca

S.C. Zentiva S.A.,
50 Theodor Pallady Blvd.,
Bukareszt 032266,
Rumunia

lub

Winthrop Arzneimittel GmbH,
Brüningstraße 50,
65926 Frankfurt am Main,
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji dizoproksyl tenofowiru, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Ze względu na zmniejszające się zastosowanie dydanozyny w skojarzeniu z dizoproksylem tenofowiru oraz brak doniesień o przypadkach kwasicy mleczanowej związanych ze stosowaniem tego skojarzenia leków od 2015 roku, uważa się za właściwe usunięcie opisu ostrzeżeń związanych z tym skojarzeniem w punkcie 4.4 ChPL i ich całkowite usunięcie z punktu 4.8 ChPL, oraz modyfikację informacji podanych aktualnie w punkcie 4.5 ChPL.

Na podstawie zebranych do tej pory danych na temat stosowania dizoproksylu tenofowiru w kontekście zapobiegania przeniesieniu zakażenia wirusem WZW typu B (HBV) z matki na dziecko, w punkcie 4.6 ChPL dodano informację o najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z trzech badań oceniających stosowanie dizoproksylu tenofowiru w tym kontekście.

Na podstawie przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny, zaktualizowanego przeglądu wszystkich zebranych przypadków kwasicy mleczanowej, ze szczególnym uwzględnieniem 55 nowych przypadków zgłoszonych od czasu ostatniego przeglądu przeprowadzonego w 2014 r., komitet PRAC zaleca dodanie odpowiedniej informacji w punkcie 4.8 ChPL ze względu na ciężkość tych przypadków (dwa przypadki zakończone zgonem).

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji dizoproksyl tenofowiru komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną dizoproksyl tenofowiru pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.