

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg филм-обложени таблети

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 245 mg tenofovir disoproxil (што одговара на 300 mg tenofovir disoproxil maleate).

Ексципиенс со познато дејство

Една таблета содржи 155 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Светло-сини, округли, биконвексни филм обложени таблети, $12,20 \pm 0,20$ mm во пречник, на едната страна изгравирани со „TN245“, а на другата „M“.

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Инфекција од HIV-1

Tenofovir disoproxil 245 mg филм-обложени таблети се индицирани во комбинација со други антиретровирусни лекови за третирање на возрасни лица инфицирани од HIV-1.

Кај возрасни, демонстрирањето на ползата од tenofovir disoproxil во однос на инфекцијата од HIV-1 се заснова на резултатите од едно проучување кај пациенти кои претходно не биле третирани, вклучително и пациенти со високо ниво на вирусно оптоварување (>100.000 броја/ml) и проучувања во коишто tenofovir disoproxil се додава на стабилна основна терапија (главно тритерапија) кај пациенти кои претходно биле третирани со антиретровирусна терапија и кои покажуваат рана фаза на вирусолошки недостаток (<10.000 броја/ml, каде што повеќето пациенти имаат <5.000 броја/ml).

Исто така, tenofovir disoproxil 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за третирање на млади лица инфицирани од HIV-1, кои имаат изградено резистентност на NRTI или токсичност којашто ја спречува употребата на средствата од прва линија, на возраст од 12 до <18 години.



Изборот на tenofovir disoproxil за третирање на пациенти кои претходно биле третирани со антиретровирусна терапија и кои имаат инфекција од HIV-1, треба да се заснова на индивидуалните тестови за вирусна отпорност и/или на историјата на третирањето на пациентите.

Инфекција од хепатитис В

Tenofovir disoproxil 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за третирање на хроничен хепатитис В кај возрасни со:

- компензирано заболување на црниот дроб, со доказ за активна вирусна репликација, перзистентно зголемување на нивото на серум аланин аминотрансфераза (ALT) и потврдена историја на активно воспаление и/или фиброза (види точка 5.1);
- потврдена отпорност на вирусот на хепатитис В отпорен према ламивудин (види точки 4.8 и 5.1);
- декомпензирано заболување на црниот дроб (види точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Tenofovir disoproxil 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за третирање на хроничен хепатитис В кај млади лица на возраст од 12 до <18 години, со:

- компензирано заболување на црниот дроб и потврдено имунолошко активно заболување, т.е. активна вирусна репликација, перзистентно зголемување на нивото на серум ALT и потврдена историја на активно воспаление и/или фиброза (види точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на апликација

Терапијата треба да ја отпочне лекар кој има искуство со управување на инфекција од HIV и/или третирање на хроничен хепатитис В.

Дозирање

Возрасни

Препорачана доза на tenofovir disoproxil за третирање на HIV или за третирање на хроничен хепатитис В е 245 mg (една таблета) еднаш на ден која се зема орално со храна.

Хроничен хепатитис В

Оптималното времетраење на третманот не е познато. Третманот може да се прекине во следните случаи:

- кај HBeAg позитивни пациенти без цироза, третманот се администрира најмалку 6-12 месеци откако ќе биде потврдена сероконверзијата на HBe (загуба на HBe и



загуба на HBV DNA со анти-HBe детекција), или до настанувањето на сероконверзијата на HBs или во случај на намалување на ефикасноста (види точка 4.4). Нивото на серум ALT и HBV DNA треба да се следи редовно по прекинување на третманот, за да се открие евентуален подоцнежен вирусолошки рецидив;

- кај HBeAg негативни пациенти без цироза, третирањето треба да се администрира најмалку до сероконверзијата на HBs или додека не се добие потврда за намалување на ефикасноста. Во случаите со пролонгиран третман за времетраење подолго од 2 години, се препорачува редовно повторно проценување за да се потврди дека продолжувањето на избраната терапија и понатаму е соодветна за пациентот.

За третирање на инфекција од HIV-1 и хроничен хепатитис В кај возрасни за кои цврстата дозажна форма не е соодветна, може да се избере некоја друга соодветна формулација која е истовремено достапна.

Tenofovir disoproxil Mylan е достапен само во вид на 245 mg филм-обложени таблети. Треба да се провери кои други соодветни формулации се достапни.

Педијатриска популација

HIV-1: Кај млади лица на возраст 12 до <18 години и со тежина ≥ 35 kg, препорачана доза на tenofovir disoproxil е 245 mg (една таблета) еднаш дневно - се зема орално со храна (види точки 4.8 и 5.1).

За третирање на педијатриски пациенти на возраст од 2 до <12 години, инфицирани со HIV-1, се користат редуцирани дози на tenofovir disoproxil. Со оглед дека Tenofovir disoproxil Mylan е достапен само во вид на 245 mg филм-обложени таблети, не е соодветен за употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до <12 години. Треба да се провери кои други соодветни формулации се достапни.

Безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil кај деца на возраст под 2 години, инфицирани со HIV-1, досега не е утврдена. Нема расположиви податоци.

Хроничен хепатитис В: Кај млади лица на возраст од 12 до <18 години и со тежина ≥ 35 kg, препорачана доза на tenofovir disoproxil е 245 mg (една таблета) еднаш дневно - се зема орално со храна (види точки 4.8 и 5.1). Оптималното времетраење во моментот не е познато.



Безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil кај деца со хроничен хепатитис В, на возраст од 2 до <12 години или со тежина <35 kg не е утврдена. Нема расположиви податоци.

За третирање на инфекција од HIV-1 и хроничен хепатитис В кај млади лица на возраст од 12 до <18 години за коишто цврстата дозажна форма не е соодветна, може да се избере некоја друга соодветна формулација која е истовремено достапна.

Пропуштена доза

Доколку пациентот ја пропуштил дозата на tenofovir disoproxil за период од 12 часа од времето кога таа обично се зема, пациентот треба да земе tenofovir disoproxil со храна колку што е можно побрзо, а потоа да продолжи со нормалниот распоред на земање на дозите. Доколку пациентот ја пропуштил дозата на tenofovir disoproxil за период поголем од 12 часа и речиси наближува времето кога треба да се прими наредната доза, пациентот не треба да ја земе пропуштената доза - едноставно треба да продолжи да го следи нормалниот распоред на земање на дозите.

Доколку пациентот поврати во рок од 1 час од земањето на tenofovir disoproxil, треба да земе друга таблета. Доколку пациентот поврати за време подолго од 1 час од земањето на tenofovir disoproxil, тогаш не треба да зема друга доза.

Посебни популации

Постари лица

Не постојат податоци врз основа на коишто ќе се изготват препорачани дози за пациенти на возраст поголема од 65 години (види точка 4.4).

Намалена бубрежна функција

Tenofovir се елиминира со бубрежното излучување и изложеноста на tenofovir се зголемува кај пациентите со намалена бубрежна функција.

Возрасни

Постојат скромни податоци за безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil кај возрасни пациенти со умерено и сериозно бубрежно нарушување (клиренс на креатинин <50 ml/min), а за благо бубрежно нарушување не е извршена евалуација на податоците за долгорочна безбедност (клиренс на креатинин 50-80 ml/min). Според тоа, кај возрасни пациенти со бубрежно нарушување, tenofovir disoproxil треба да се зема само доколку се смета дека потенцијалната полза од третманот ќе преовлада во однос на потенцијалниот

ризик. За возрасни пациенти со клиренс на креатинин <50 ml/min, вклучително и пациенти на хемодијализа, се препорачува апликација на tenofovir disoproxil 33 mg/g гранули, за да се добие редуцирана дневна доза на tenofovir disoproxil.

Благо бубрежно нарушување (клиренс на креатинин 50-80 ml/min)

За пациенти со благо бубрежно нарушување, лимитираните податоци од клиничките проучувања упатуваат на дозирање од 245 mg tenofovir disoproxil еднаш на ден.

Умерено бубрежно нарушување (клиренс на креатинин 30-49 ml/min)

Бидејќи апликација на помала доза со таблета од 245 mg не е можна, може да се применат продолжени интервали на дозирање со 245 mg таблети со филмска облога. Може да се примени апликација на 245 mg tenofovir disoproxil на секои 48 часа, врз основа на заклучок изведен од фармакокинетичките податоци кај HIV негативни и не-HBV инфицирани субјекти со променлив степен на бубрежно нарушување, вклучително и бубрежно заболување во крајна фаза за коешто е потребна хемодијализа, но тоа не е потврдено во клиничките испитувања. Според тоа, кај овие пациенти треба внимателно да се следи клиничката реакција на третманот и бубрежната функција (види точки 4.4 и 5.2).

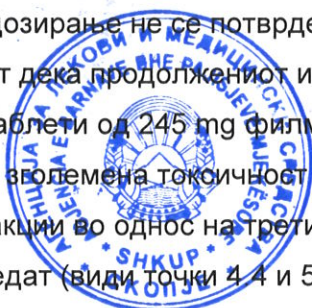
Сериозно бубрежно нарушување (клиренс на креатинин <30 ml/min) и пациенти на хемодијализа

Адекватно подесување на дозите не може да се примени поради недостиг од алтернативни јачини на таблетите, затоа и не се препорачува употреба кај оваа група на пациенти. Доколку е можен алтернативен третман, продолжените интервали на дозирање може да се предвидат како следи:

Сериозно бубрежно нарушување: 245 mg tenofovir disoproxil може да се аплицира на секои 72-96 часа (дозирање двапати неделно).

Пациенти на хемодијализа: може да се аплицираат 245 mg tenofovir disoproxil на секои 7 дена по завршување на сесијата на хемодијализа.*

Овие подесувања на интервалот на дозирање не се потврдени во клиничките проучувања. Симулациите сугерираат дека продолжениот интервал на дозирање со употреба на tenofovir disoproxil како таблети од 245 mg филм-обложени таблети не е оптимален и може да резултираат во зголемена токсичност и евентуално неадекватна реакција. Според тоа, клиничките реакции во однос на третирањето и бубрежната функција треба внимателно да се следат (види точки 4.4 и 5.2).



*Генерално, дозирањето е еднаш неделно, под претпоставка дека се предвидени три сесии на хемодијализа неделно, секоја со времетраење од приближно 4 часа, или по 12 часа кумулативна хемодијализа.

За пациенти кои не се на хемодијализа и кои имаат клиренс на креатинин <10 ml/min, не може да се дадат препораки за дозирање.

Педијатриски пациенти

Кај педијатриски пациенти со бубрежно нарушување не се препорачува употреба на tenofovir disoproxil (види точка 4.4).

Хепатално нарушување

Кај пациенти со хепатално нарушување не е потребно подесување на дозата (види точки 4.4 и 5.2).

Доколку tenofovir disoproxil бил прекинат кај пациенти со хроничен хепатитис В, со или без коинфекција од HIV, тие пациенти треба внимателно да се следат од аспект на докази за егзацербација на хепатитис (види точка 4.4).

Начин на апликација

Таблетите tenofovir disoproxil Mylan се земаат еднаш на ден, орално со храна.

Меѓутоа, во исклучителни околности, Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg филм-обложени таблети може да се аплицираат и ако таблетата се разложи во најмалку 100 ml вода, сок од портокал или сок од грозје.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната состојка или на било кој од ексципиентите коишто се наведени во точка 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Општо

На сите пациенти кои се инфицирани со HIV, пред започнување на терапијата со tenofovir disoproxil, треба да им се понуди тестирање за проверка на антитела против HIV, (види во продолжение *Коинфекција со HIV-1 и хепатитис В*).

HIV-1



Иако е докажано дека ефективната вирусна супресија со антиретровирусна терапија суштински го намалува ризикот од пренесување преку сексуален контакт, резидуалниот ризик не може да се исклучи. Треба да се преземат мерки на претпазливост за спречување на пренесувањето, и тоа во склад со насоките кои се прифатени на национално ниво.

Хроничен хепатитис В

На пациентите мора да им се советува дека не е докажано дека tenofovir disoproxil го спречува ризикот од пренесување на HBV на други лица преку сексуален контакт или контаминација со крв. Соодветни мерки на претпазливост и понатаму треба да се преземаат.

Истовремена примена со други лекови

- Tenofovir disoproxil Mylan не смее да се аплицира паралелно со други лекови кои содржат tenofovir disoproxil;
- Tenofovir disoproxil Mylan не смее да се аплицира паралелно со adefovir dipivoxil;
- коапликација на tenofovir disoproxil и didanosine не се препорачува.

Коапликацијата на tenofovir disoproxil и didanosine резултира во 40-60% зголемување на системската изложеност на didanosine, која може да го зголеми ризикот од несакани дејства поврзани со didanosine (види точка 4.5). Во ретки случаи, регистрирана е појава на панкреатитис и млечна ацидоза, понекогаш со фатален исход. Коапликацијата на tenofovir disoproxil и didanosine во доза од 400 mg на ден е поврзана со значајно намалување на бројот на CD4 клетки, што веројатно се должи на меѓуклеточна интеракција којашто го зголемува нивото на фосфорилиран (т.е. активен) didanosine. Намалена доза од 250 mg didanosine во паралелна апликација со терапија со tenofovir disoproxil се поврзува со регистрирани високи нивоа на вирусолошки неуспех во рамките на неколку тестирани комбинации за третирање на инфекција од HIV-1.

Тројна терапија со нуклеозиди/нуклеотиди

Регистрирана е висока стапка на вирусолошки неуспех и настанување на резистенција во рана фаза кај пациенти инфицирани со HIV, кога tenofovir disoproxil се комбинира со lamivudine и abacavir, како и со lamivudine и didanosine како режим еднаш на ден.

Влијание врз бубрезите и коските кај возрасната популација

Влијание врз бубрезите



Tenofovir начелно се елиминира преку бубрезите. Во клиничката пракса се регистрирани случаи на откажување на функцијата на бубрезите, намалена функција на бубрезите, зголемено ниво на креатинин, хипофосфатемија и проксимална тубулопатија (вклучително и „Fanconi“-ев синдром) поради употребата на tenofovir disoproxil (види точка 4.8).

Контрола на бубрезите

Се препорачува, за сите пациенти, пред да се започне со терапија со tenofovir disoproxil да се испита нивото на клиренс на креатинин, како и да се следи функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин и серум фосфат) по две до четири седмици од третманот, по три месеци од третманот и на секои три до шест месеци потоа, кај пациенти без бубрежен фактор на ризик. Кај пациентите каде што постои фактор на ризик за намалување на функцијата на бубрезите, потребно е да се врши позачестена контрола на функцијата на бубрезите.

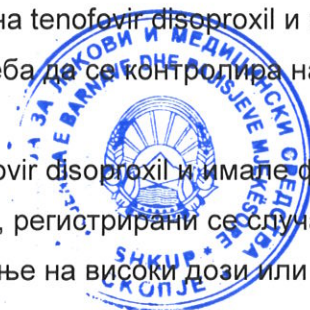
Контролирање на работата на бубрезите

Доколку нивото на серум фосфат е $<1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или нивото на клиренс на креатинин се намалило до $<50 \text{ ml/min}$ кај некој од возрасните пациенти кои примаат tenofovir disoproxil, потребно е да се преиспита функцијата на бубрезите во рок од една седмица, како и да се изврши проверка на гликоза во крвта, калиум во крвта и концентрациите на гликоза во урината (види точка 4.8, проксимална тубулопатија). Исто така, може да се донесе одлука и за прекинување на третманот со tenofovir disoproxil кај возрасни пациенти каде што нивото на клиренс на креатинин е намалено на $<50 \text{ ml/min}$ или нивото на серум фосфат е намалено на $<1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Исто така, може да се донесе одлука и за прекинување на третманот со tenofovir disoproxil, во случај на прогресивно намалување на бубрежната функција, кога не е идентификувана никаква друга причина за тоа.

Коапликација и ризик од бубрежна токсичност

Употребата на tenofovir disoproxil треба да се избегнува во случај на паралелна или недамнешна употреба на некој нефротоксичен лек (на пр. аминокликозиди, амфотерицин В, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir, или интерлеукин-2). Доколку не може да се избегне паралелна употреба на tenofovir disoproxil и нефротоксичните средства, тогаш бубрежната функција треба да се контролира на неделно ниво.

Кај пациенти кои биле третирани со tenofovir disoproxil и имале фактор на ризик за прекинување на функцијата на бубрезите, регистрирани се случаи на акутно откажување на функцијата на бубрезите по започнување на високи дози или на третман со



нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs). Доколку tenofovir disoproxil се аплицира паралелно со NSAID, тогаш бубрежната функција треба да се следи адекватно.

Повисок ризик од намалување на функцијата на бубрезите е регистриран кај пациенти кои примале tenofovir disoproxil заедно со ritonavir или инхибитори на протеаза појачани со cobicistat. Кај овие пациенти е потребно внимателно следење на функцијата на бубрезите (види точка 4.5). Кај пациенти со бубрежни фактори на ризик, паралелната апликација на tenofovir disoproxil со појачани инхибитори на протеаза треба внимателно да се процени.

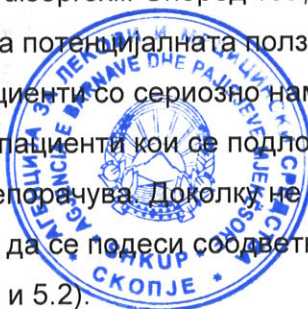
Tenofovir disoproxil не е клинички испитан кај пациенти кои примаат лекови коишто се излачуваат преку истата бубрежна патека, вклучително и транспортните протеини на хуманиот органски анјонски транспортер (hOAT) 1 и 3 или MRP 4 (на пр. cidofovir, познат нефротоксичен лек). Овие бубрежни транспортни протеини може да бидат одговорни за тубуларното излачување и делумно, на елиминацијата на tenofovir и cidofovir преку бубрезите. Консеквентно, фармакокинетиката на овие лекови, коишто се излачуваат преку истата бубрежна патека, вклучително и транспортните протеини hOAT 1 и 3 или MRP 4, би можела да се модифицира во случај на нивна паралелна апликација. Освен ако не е јасно неопходно, паралелна употреба на овие лекови коишто се излачуваат преку истата бубрежна патека не се препорачува, но доколку таквата употреба е неизбежна, бубрежната функција треба да се контролира на неделна основа (види точка 4.5).

Намалување на бубрежната функција

Безбедноста на бубрезите со tenofovir disoproxil е проучувана само во мошне мал обем кај возрасни пациенти со намалена бубрежна функција (клиренс на креатинин <80 ml/min).

Возрасни пациенти со клиренс на креатинин <50 ml/min, вклучително и пациенти на хемодијализа:

За пациенти со намалена бубрежна функција постојат скромни податоци во врска со безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil. Според тоа, tenofovir disoproxil треба да се користи единствено ако се смета дека потенцијалната полза од третманот ќе ги надмине потенцијалните ризици. Кај пациенти со сериозно намалена бубрежна функција (клиренс на креатинин <30 ml/min) и кај пациенти кои се подложени на хемодијализа, употреба на tenofovir disoproxil не се препорачува. Доколку не постои алтернативен третман, интервалот на дозирање мора да се подеси соодветно и бубрежната функција да се следи внимателно (види точки 4.2 и 5.2).



Влијание врз коските

Абнормалности во коските, како што е остеомалација, која може да се манифестира како постојана или влошена болка во коските и, која ретко може да придонесе за фрактури, може да биде поврзана со проксимална бубрежна тубулопатија предизвикана од тенофовир дисопроксил (види дел 4.8

tenofovir disoproxil исто така може да предизвика намалување на коскената минерална густина (BMD).

Кај пациентите инфицирани со HIV, во 144-неделно контролирано клиничко испитување во кое беше извршена споредба на tenofovir disoproxil со stavudine во комбинација со lamivudine и efavirenz кај возрасни пациенти кои претходно не биле третирани антиретровирусно, и кај двете третирани групи беше забележано мало намалување на нивото на минералната густина на коските (BMD) на колкот и на 'рбетот. По 144 седмици, намалувањата на BMD на 'рбетот, како и промените на биомаркерите на коските во однос на основното ниво (стандардот) беа значително поголеми кај групата која беше третирана со tenofovir disoproxil. Намалувањата на BMD на колкот беа значително поголеми кај оваа група до 96 седмици. Меѓутоа, во текот на 144 седмици немало зголемен ризик од фрактури или доказ за клинички релевантни абнормални состојби на коските во оваа студија.

Во други студии (проспективни и накрсни), најизразени намалувања на BMD беа забележани кај пациенти кои биле третирани со tenofovir disoproxil како дел од некој режим кој содржел бустер доза на протеазен инхибитор.

Генерално, со оглед на абнормалностите на коските поврзани со tenofovir disoproxil и ограниченоста на податоци од долготочни студии за влијанието на tenofovir disoproxil врз здравјето на коските и ризикот од фрактури, Алтернативни режими на третирање треба да се предвидат за пациенти со остеопороза, кај кои постои високо ниво на ризик од фрактури.

Доколку се сомнева или се забележат абнормални состојби на коските, треба да се изврши соодветна консултација.



Бубрежни и коскени ефекти кај педијатриската популација

Постојат неизвесности поврзани со долгорочните ефекти врз коскената и бубрежната токсичност. Исто така, реверзибилноста на бубрежната токсичност не може целосно да се потврди. Според тоа, се препорачува мултидисциплинарен пристап за да се одмери адекватно, на индивидуална основа („од случај до случај“) рамнотежата помеѓу ползата и ризикот во рамките на третманот, да се донесе одлука за соодветно следење за време на третманот (вклучително и одлука за повлекување на третманот) и да се донесе одлука за потреба од евентуална суплементација.

Бубрежни ефекти

Несакани дејства врз бубрезите конзистентни со проксимална бубрежна тубулопатија се регистрирани кај педијатриски пациенти инфицирани со HIV-1, на возраст од 2 до <12 години во клиничко проучување GS-US-104-0352 (види точки 4.8 и 5.1).

Контрола на бубрезите

Пред третманот треба да се изврши проверка на функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин и серум фосфат) и да се следи за време на третманот како кај возрасните (види погоре).

Управување со бубрезите

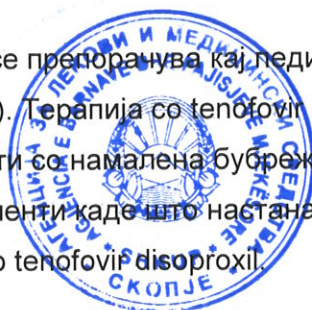
Доколку се потврди дека нивото на серум фосфат е $<3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$) кај било кој педијатриски пациент кој прима tenofovir disoproxil, бубрежната функција треба да се преиспита во рок од една седмица, вклучително и проверка на глукоза во крвта, калиум во крвта и концентрација на гликоза во урината (види точка 4.8, проксимална тубулопатија). Доколку постои сомневање за постоење или пак се забележани бубрежни абнормални состојби, тогаш треба да се побара консултација со нефролог, заради евентуално прекинување на третманот со tenofovir disoproxil. Прекинување на третманот со tenofovir disoproxil, исто така, се поставува како можност во случај на прогресивно намалување на бубрежната функција, кога не е идентификувана никаква друга причина.

Коапликација и ризик од бубрежна токсичност

Се применуваат истите препораки како и за возрасни (види погоре).

Намалена бубрежна функција

Употреба на tenofovir disoproxil не се препорачува кај педијатриски пациенти со намалена бубрежна функција (види точка 4.2). Терапија со tenofovir disoproxil не треба да се започнува кај педијатриски пациенти со намалена бубрежна функција и тој треба да се прекине кај оние педијатриски пациенти каде што настанало влошување на бубрежната функција за време на терапијата со tenofovir disoproxil.



Ефекти врз коските

Tenofovir disoproxil може да предизвика намалување на BMD. Ефектите на промените на BMD - поврзани со употребата на tenofovir disoproxil, во смисла на долгорочно здравје на коските и ризик од фрактура на коските, моментално се неизвесни (види точка 5.1).

Доколку бидат забележани или постои сомневање за постоење на абнормални состојби на коските кај педијатриските пациенти, треба да се побара консултација со ендокринолог и/или нефролог.

Заболување на црниот дроб

Податоците за безбедноста и ефикасноста кај пациенти со трансплантиран црн дроб се мошне скромни.

Постојат скромни податоци за безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil кај пациенти инфицирани со HBV, со декомпензирано заболување на црниот дроб и кои имаат резултат на „Child-Pugh-Turcotte“ (CPT) >9. Тие пациенти може да бидат изложени на поголем ризик од појава на сериозни хепатални или бубрежни несакани дејства. Според тоа, кај оваа популација на пациенти треба внимателно да се следи нивото на хепатобилијарност, како и бубрежните параметри.

Егзацербација (влошување на состојбата) на хепатитис

Проширување на третманот: Спонтани егзацербации кај хроничен хепатитис В се релативно вообичаени и се карактеризираат со транзиентни зголемувања на серум аланин аминотрансфераза ALT. По започнувањето на антивирусната терапија, нивото на ALT во серумот може да се зголеми кај некои пациенти (види точка 4.8). Кај пациенти со компензирано заболување на црниот дроб, овие зголемувања на нивото на ALT во серумот обично не се проследени со зголемување на нивото на концентрација на билирубини или хепатална декомпензација. Пациентите со цироза може да бидат изложени на повисок ризик од хепатална декомпензација по егзацербацијата на хепатитис и според тоа, треба внимателно да се следат за време на терапијата.

Влошување на состојбата по прекинување на третманот: Акутна егзацербација на хепатитис е, исто така, забележана и кај пациенти кои ја прекинале терапијата против хепатитис В. Егзацербациите пост-третман обично се поврзани со зголемено ниво на HBV DNA и се покажало дека поголемиот дел од нив сами по себе се елиминираат. Меѓутоа, регистрирани се сериозни егзацербации, каде што некои биле и со фатален исход. Хепаталната функција треба да се следи на периодични интервали и за клинички и за лабораториски контроли во траење од најмалку 6 месеци по прекинувањето на

терапијата против хепатитис В. Доколку е соодветно, ќе биде оправдано доколку повторно се воспостави терапијата против хепатитис В. Кај пациенти со напредно заболување на црниот дроб или цироза, не се препорачува прекинување на третманот бидејќи егзацербација на хепатитис пост-третманот може да доведе до хепатална декомпензација.

Ненадејното интензивирање на состојбата на црниот дроб е особено сериозно, а понекогаш и фатално, кај пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб.

Коинфекција со хепатитис С или D: Не постојат податоци за ефикасноста на tenofovir кај пациенти кои се коинфицирани со вирус на хепатитис С или D.

Коинфекција со HIV-1 и хепатитис В: Поради ризикот од појава на резистентност на HIV, кај пациенти кои се коинфицирани со HIV/HBV, tenofovir disoproxil треба да се користи единствено како дел од некој соодветен режим на антиретровирусна комбинирана терапија. Пациентите со претходно постоечка дисфункција на црниот дроб, вклучително и хроничен активен хепатитис, имаат зголемена зачестеност на абнормални појави на функцијата на црниот дроб за време на комбинираната антиретровирусна терапија (CART) и треба да се следат согласно стандардната практика. Доколку постојат докази за влошување на заболувањето на црниот дроб кај тие пациенти, мора да се предвиди како опција прекинување на третманот. Меѓутоа, се забележува дека зголемувањето на нивото на ALT може да биде дел од клиренсот на HBV за време на терапијата со tenofovir, види погоре *Егзацербација на хепатитис*.

Употреба со одредени антивирусни средства против вирусот на хепатитис С

Коапликацијата на tenofovir disoproxil со ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir или sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir се покажа дека доведува зголемува концентрациите на tenofovir во плазмата, особено кога се користи заедно со режим против HIV, којшто содржи tenofovir disoproxil и средство за подобрување на фармакокинетичките својства (ritonavir или cobicistat). Безбедноста на tenofovir disoproxil при поставувањето на ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir/velpatasvir и средството за подобрување на фармакокинетичките својства не е утврдена. Треба да се одмерат потенцијалните ризици и ползата коишто се поврзани со коапликацијата на ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir и sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir со tenofovir disoproxil во поврзаност со бустер доза на инхибитор на HIV протеаза (на пр. atazanavir или darunavir), особено кај пациенти кај кои постои зголемен ризик од бубрежна дисфункција. Пациентите кои примаат ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir или

sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir паралелно со tenofovir disoproxil и бустер доза на инхибитор на HIV протеаза, треба да се следат од аспект на несакани дејства кои се поврзани со tenofovir disoproxil.

Тежина и метаболитски параметри

За време на антиретровирусната терапија може да настане зголемување на тежината и на нивото на липиди и гликоза во крвта. Тие промени може делумно да бидат поврзани со контролата на заболувањето и со начинот на живот. За липидите, во некои случаи постојат докази дека е тоа последица на третманот, додека за стекнувањето на тежина не постојат цврсти докази кои тоа ќе го доведат во поврзаност со некој конкретен третман. За следење на липидите и на гликозата во крвта, се посочуваат веќе утврдените практики за третирање на HIV. Со нарушувањето на липидите треба да се управува како што е клинички соодветно.

Митохондриска дисфункција по изложеност *in utero*

Нуклеотидните аналози може да влијаат врз митохондриската функција до некое променливо ниво, коешто е најизразено со stavudine, didanosine и zidovudine. Регистрирани се случаи на митохондриска дисфункција кај HIV негативни бебиња кои биле изложени на нуклеотидни аналози *in utero* и/или постнатално; тие претежно биле подложени на третман со режим кој опфаќа zidovudine. Главните несакани дејства коишто биле регистрирани се хематолошки нарушувања (анемија, неутропенија) и метаболитски нарушувања (хиперлактатемија, хиперлипаземија). Овие настани често пати биле транзиторни. Поретко се регистрирани и невролошки нарушувања со задоцнет почеток (хипертонија, грчеви, абнормално однесување). Дали овие невролошки нарушувања се транзиентни или трајни, моментално е непознато. Овие наоди треба да се земат предвид кај секое дете кое било изложено на нуклеотидните аналози *in utero*, коишто се манифестираат со сериозни клинички наоди со непозната етиологија, особено невролошките наоди. Овие наоди не се противат на важечките национални препораки да се користи антиретровирусна терапија кај бремени жени, заради спречување на вертикална трансмисија на HIV.

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациентите инфицирани со HIV, кои имаат тешка имунодефициенција во моментот на воведување на комбинираната антиретровирусна терапија (CART), може да настане инфламаторна реакција на асимптоматските или резидуалните опортунистички патогени и да предизвика сериозни клинички состојби, или влошување на симптомите. Вакви



реакции обично се забележуваат во текот на првите неколку седмици или месеци од започнувањето на CART. Релевантни примери се цитомегаловирус ретинитис, генерализирани и/или фокални микобактериски инфекции и пнеумонија предизвикана од *Pneumocystis jirovecii*. Сите инфламаторни симптоми треба да се евалуираат и доколку е неопходно, да се постави третман.

Исто така, регистрирана е и појава на автоимунолошки нарушувања (на пр. Гравесово заболување и автоимун хепатитис) при поставување на имунолошката реактивација; меѓутоа, пријавеното време од започнување со примена на терапија до појава на пореметување било променливо и овие настани може да се јават многу месеци по започнувањето на третманот.

Остеонекроза

Иако се смета дека етиологијата е мултифакторска (вклучително и употреба на кортикостероиди, конзумирање на алкохол, сериозна имunosупресија, зголемен индекс на телесна маса), регистрирани се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со напредно HIV заболување и/или долготрајна изложеност на CART (комбинирана антиретровирусна терапија). На пациентите треба да им се советува да побараат лекарски совет, доколку се појави отежнатост и болка во зглобовите, вкочанетост на зглобовите или отежнато движење.

Возрасна популација

Tenofovir disoproxil не е проучуван кај пациенти на возраст поголема од 65 години. Кај возрасните пациенти постои поголема веројатност да имаат намалена бубрежна функција; според тоа, треба да се внимава кога се третираат повозрасни пациенти со tenofovir disoproxil.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg филм-обложени таблети содржат лактоза монохидрат. Консеквентно, пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, целосен недостиг на лактаза, или малапсорпција на гликоза-галактоза, не треба да го примаат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други видови на интеракција

Интеракцијата е проучувана само кај возрасни.

Врз основа на резултатите од *in vitro* експериментите, како и на познатата патека на елиминација на tenofovir, потенцијалот за интеракции посредувани од CYP450, коишто опфаќаат tenofovir со други лекови, е доста слаб.



Паралелна употреба не се препорачува

Tenofovir disoproxil не треба да се аплицира паралелно со други лекови кои содржат tenofovir disoproxil.

Tenofovir disoproxil не треба да се аплицира паралелно со adefovir dipivoxil.

Didanosine

Коапликација на tenofovir disoproxil и didanosine не се препорачува (види точка 4.4 и табела 1).

Бубрежна елиминација на лековите

Со оглед дека tenofovir првенствено се елиминира преку бубрезите, со паралелна апликација на tenofovir disoproxil со лекови коишто ја намалуваат бубрежната функција или дејствуваат во насока на активно тубуларно излачување преку транспортните протеини hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (на пр. cidofovir), може да се зголемат концентрациите на tenofovir во серумот и/или пак на лековите коишто се аплицираат паралелно.

Употребата на tenofovir disoproxil треба да се избегнува во случаи на паралелна или недамнешна употреба на нефротоксичен лек. Како примери може да се наведат, но не е ограничено на нив, аминогликозиди, амфотерицин B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir или интерлеукин-2 (види точка 4.4).

Со оглед дека tacrolimus може да влијае врз бубрежната функција, се препорачува внимателно следење кога се аплицира паралелно со tenofovir disoproxil.

Други интеракции

Интеракциите помеѓу tenofovir disoproxil и други лекови се наведени во табела 1 во продолжение (зголемувањето е означено со „↑“, намалувањето со „↓“, нема промени со „↔“, двапати на ден со „b.i.d.“ и еднаш на ден со „q.d.“)

Табела 1: Интеракции помеѓу tenofovir disoproxil и други лекови

Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
АНТИ-ИНФЕКТИВНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
Инхибитори на протеаза		

Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Не се препорачува подесување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir би можела да ги поттикне несаканите дејства кои се поврзани со tenofovir, вклучително и бубрежните нарушувања. Бубрежната функција треба внимателно да се следи (види точка 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Нема значајно влијание врз фармакокинетичките („PK“) параметри на lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Не се препорачува подесување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir би можела да ги поттикне несаканите дејства кои се поврзани со tenofovir, вклучително и бубрежните нарушувања. Бубрежната функција треба внимателно да се следи (види точка 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Нема значајно дејство врз фармакокинетичките („PK“) параметри на darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препорачува подесување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir би можела да ги поттикне несаканите дејства кои се поврзани со tenofovir, вклучително и бубрежните нарушувања. Бубрежната функција треба внимателно да се следи (види точка 4.4).
NRTI		
Didanosine	Коапликацијата на tenofovir disoproxil и didanosine резултира во 40-60% зголемување на системската изложеност на didanosine, што може да го зголеми ризикот од појава на несакани дејства поврзани со didanosine. Во ретки случаи, регистрирана е појава на панкреатитис и млечна ацидоза, понекогаш со фатални последици. Коапликацијата на tenofovir disoproxil и didanosine во доза од 400 mg на ден се поврзува со значајно намалување на бројот на CD4 клетки, што веројатно се должи на интраклеточна интеракција којашто го	Паралелна апликација на tenofovir disoproxil и didanosine не се препорачува (види точка 4.4).

Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
	зголемува нивото на фосфорилираниот (т.е. активниот) didanosine. Намалувањето на дозата од 250 mg didanosine во паралелна апликација на терапија со tenofovir disoproxil се поврзува со извештаи за појава на високи нивоа на вирусолошк дисфункција во рамките на неколку тестирани комбинации за третирање на инфекција од HIV-1.	
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil не треба да се аплицира паралелно со adefovir dipivoxil (види точка 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се забележани клинички значајни фармакокинетички интеракции кога tenofovir disoproxil беше паралелно аплициран со entecavir.
Антивирусни средства против вирусот хепатитис С		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Зголемените концентрации на tenofovir во плазмата, кои резултираат од паралелната апликација на tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir и atazanavir/ritonavir, може да ја зголемат појавата на несакани дејства поврзани со tenofovir disoproxil, вклучително и бубрежни нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil кога се користи со ledipasvir/sofosbuvir и некое средство за подобрување на фармакокинетичките параметри (на пр. ritonavir или cobicistat) не е утврдена. Комбинацијата треба да се користи внимателно, со чести контроли на работата на бубрезите, доколку не се можни други алтернативни решенија (види точка 4.4).



Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	Зголемените концентрации на tenofovir во плазмата кои резултираат од паралелна апликација на tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir и darunavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства кои се поврзани со tenofovir disoproxil, вклучително и бубрежните заболувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil кога се користи со ledipasvir/sofosbuvir и средство за подобрување на фармакокинетичките својства (на пр. ritonavir или cobicistat) не е утврдена. Комбинацијата треба да се користи со внимание, со зачестена контрола на функцијата на бубрезите, доколку не се можни други алтернативни решенија (види точка 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 34% C _{min} : ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Подесување на дозата не се препорачува. Зголемената изложеност на tenofovir би можела да ги интензивира несаканите дејства коишто се поврзани со tenofovir disoproxil, вклучително и бубрежните нарушувања. Бубрежната функција треба да се следи внимателно (види точка 4.4).



Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C _{max} : ↑ 79% C _{min} : ↑ 163%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Подесување на дозата не се препорачува. Зголемената изложеност на tenofovir би можела да ги интензивира несаканите дејства коишто се поврзани со tenofovir disoproxil, вклучително и бубрежните нарушувања. Бубрежната функција треба да се следи внимателно (види точка 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔	Зголемени плазматски концентрации на tenofovir кои се јавуваат поради коадминистрација на tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir и darunavir/ritonavir може да ја зголеми појавата на несакани дејства кои се поврзани со tenofovir disoproksil, вклучувајќи



Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
	C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	и бубрежни нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil кога се користи со sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir и средство за подобрување на фармакокинетички својства (пр. Ritonavir или cobicistat) не е потврдена. Оваа комбинација треба да се користи со посебно внимание и фрекфентен бубрежен мониторинг (видете дел 4.4)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: 	Не е потребно подесување на дозата.

Лек според терапевтски области (доза во mg)	Влијание врз нивото на лекот Средна процентуална промена во AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака во врска со паралелна апликација со 245 mg tenofovir disoproxil
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	

¹ Податоци генерирани од истовремено дозирање со ledipasvir/sofosbuvir. Преку раздвоена апликација (со интервал од 12 часа) добиени се слични резултати.

² Предоминантен циркулирачки метаболит на sofosbuvir.

³ Студија добиена со дополнителен внес на voxilaprevir 100mg да се постигне изложеност на voxilaprevir кој се очекува кај HCV-инфицирани пациенти.

Проучувања извршени со други лекови

Нема значајни клинички фармакокинетиски реакции кога tenofovir disoproxil беше аплициран паралелно со emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (појачан ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, или хормоналното контрацептивно средство norgestimate/ethinyl oestradiol.

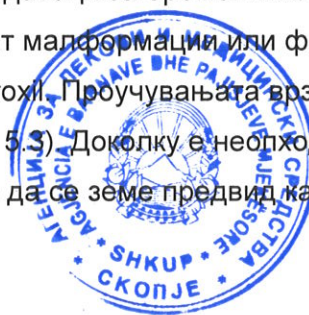
Tenofovir disoproxil мора да се зема со храна, бидејќи храната го зголемува нивото на биорасположивост на tenofovir (види точка 5.2).

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Расположивата голема количина на податоци за бремени жени (повеќе од 1.000 резултати за бременост) не покажуваат малформации или фетална/неонатална токсичност поврзана со tenofovir disoproxil. Проучувањата врз животни не индицираат репродуктивна токсичност (види точка 5.3). Доколку е неопходно, употребата на tenofovir disoproxil за време на бременост може да се земе предвид како опција.

Доење



Генерално, ако новороденчето е адекватно третирано за превенција од хепатитис Б при раѓање, мајка со хепатитис Б може да го дои своето новороденче.

Тенофовир се излучува во мајчиното млеко во многу мали дози и изложеноста на доенчиња преку мајчино млеко се смета за занемарлива. Иако долгорочните податоци се ограничени, не се пријавени никакви несакани реакции кај доени новороденчиња, а мајките инфицирани со ХБВ, кои користат tenofovir disoproxil, можат да дојат

Како општо правило, се препорачува жените кои се инфицирани со HIV и HBV да не ги дојат своите бебиња, за да се избегне пренесување на HIV и HBV врз бебето.

Плодност

Постојат скромни клинички податоци во однос на дејството на tenofovir disoproxil врз плодната. Проучувањата врз животни не покажуваат штетни дејства на tenofovir disoproxil врз плодната.

4.7 Дејство врз способноста за управување моторно возило и ракување со машини

Во врска со дејството врз способноста за управување моторно возило и ракување со машини, досега не се извршени проучувања. Меѓутоа, пациентите треба да знаат дека за време на третманот со tenofovir disoproxil регистрирана е појава на вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

HIV-1 и хепатитис В: Кај пациенти кои примаат tenofovir disoproxil, забележана е ретка појава на бубрежни нарушувања, намалување на функцијата на бубрезите и проксимална бубрежна тубулопатија (вклучително и „Fanconi-ев“ синдром) којшто понекогаш доведува до абнормалности на коските (што во поретки случаи доведува и до фрактури). Се препорачува следење на бубрежната функција кај пациентите кои примаат tenofovir disoproxil (види точка 4.4).

HIV-1: Отприлика кај една третина од пациентите може да се очекува појава на несакани дејства по третманот со tenofovir disoproxil во комбинација со други антиретровирусни средства. Овие дејства се обично благи до умерени гастроинтестинални настани. Отприлика 1% возрасни пациенти кои биле третирани со tenofovir disoproxil го прекинале третманот поради гастроинтестинални настани.



Паралелна апликација на tenofovir disoproxil и didanosine не се препорачува, бидејќи тоа може да резултира во зголемен ризик од несакани дејства (види точка 4.5). Во ретки случаи забележана е појава на панкреатитис и млечна ацидоза, понекогаш со фатални последици (види точка 4.4).

Хепатитис В: Отприлика кај една четвртина од пациентите може да се очекува појава на несакани дејства по третманот со tenofovir disoproxil - повеќето од нив во блага форма. Во клиничките испитувања на пациенти инфицирани со HBV, најчесто забележано несакано дејство во однос на tenofovir disoproxil беше гадење (5,4%).

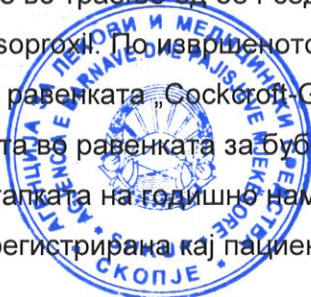
Акутна егзацербација на хепатитис е регистрирана кај пациенти кои се третираат, како и пациенти кои ја прекинале терапијата против хепатитис В (види точка 4.4).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Проценката на несаканите дејства за tenofovir disoproxil се базира на безбедносните податоци добиени од клиничките проучувања и пост-маркетиншкото искуство. Сите несакани дејства се прикажани во табела 2.

Клинички проучувања за HIV-1: Проценката на несаканите дејства согласно податоците добиени од клиничките проучувања на HIV-1 се заснова на две студии врз 653 пациенти кои примале терапија со tenofovir disoproxil (n=443) или плацебо (n=210) во комбинација со други антиретровирусни лекови, во траење од 24 седмици, како и на компаративно контролирано проучување од типот „двојна непозната“, каде што се опфатени 600 пациенти кои не примале терапија со tenofovir disoproxil 245 mg (n=299) или stavudine (n=301) во комбинација со lamivudine и efavirenz, во траење од 144 седмици.

Клинички проучувања на хепатитис В: Проценката на несаканите дејства согласно податоците добиени од клиничките испитувања на HBV се заснова на резултатите од две компаративни контролирани проучувања од типот „двојна непозната“, каде што 641 возрасен пациент со хроничен хепатитис В и компензирано заболување на црниот дроб примал терапија со tenofovir disoproxil 245 mg на ден (n=426) или adefovir dipivoxil 10 mg на ден (n=215), во траење од 48 седмици. Несаканите дејства кои беа регистрирани во рамките на континуираното третирање во траење од 384 седмици беа конзистентни со безбедносниот профил на tenofovir disoproxil. По извршеното почетно намалување од отприлика -4,9 ml/min (со употреба на равенката „Cockcroft-Gault“) или -3,9 ml/min/1,73m² (со употреба на модификација на дијета во равенката за бубрежно заболување [MDRD]) по првите 4 седмици од третманот, стапката на годишно намалување пост-стандардот за бубрежната функција, којашто беше регистрирана кај пациентите кои беа третирани со



tenofovir disoproxil беше -1,41 ml/min годишно (со употреба на равенката „Cockcroft-Gault“) и -0,74 ml/min/1,73m² годишно (со употреба на равенката MDRD).

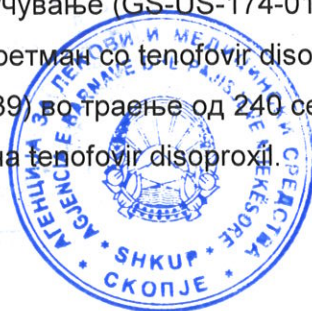
Пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб: Безбедносниот профил на tenofovir disoproxil кај пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб е тестирано во активна контролирана, двојно слепа студија (GS-US-174-0108), каде што возрасните пациенти примаа третман со tenofovir disoproxil (n=45) или emtricitabine плус tenofovir disoproxil (n=45) или entecavir (n=22) во траење од 48 седмици.

Кај групата која примаше третман со tenofovir disoproxil, 7% од пациентите го прекинаа третманот поради несакани реакции; 9% од пациентите покажаа потврдено зголемување на креатинин во серумот од $\geq 0,5$ mg/dl или потврден серум фосфат од < 2 mg/ml до 48. седмица; помеѓу групата третирана со комбиниран tenofovir и групата третирана со entecavir не беше забележана значајна разлика. По 168 седмици, 16% (7/45) од групата третирана со tenofovir disoproxil, 4% (2/45) од групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil и 14% (3/22) од групата третирана со entecavir покажаа неуспех од аспект на толеранција. Тринаесет отсто (6/45) од групата третирана со tenofovir disoproxil, 13% (6/45) од групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil и 9% (2/22) од групата третирана со entecavir покажаа потврдено зголемување на креатинин во серумот $\geq 0,5$ mg/dl или потврден серум фосфат < 2 mg/dl.

На 168. седмица, кај оваа популација на пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб, стапката на смртност беше 13% (6/45) во групата третирана со tenofovir disoproxil, 11% (5/45) во групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil и 14% (3/22) во групата третирана со entecavir. Стапката на хепатоклеточен карцином беше 18% (8/45) во групата третирана со tenofovir disoproxil, 7% (3/45) во групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil и 9% (2/22) во групата третирана со entecavir.

Субјектите со високо ниво на CPT резултат беа изложени на повисок степен на ризик за појава на несакани дејства (види точка 4.4).

Пациенти со хроничен хепатитис В резистентен на lamivudine: Во извршеното рандомизирано, „двојно-слепо“ проучување (GS-US-174-0121), каде што 280 пациенти резистентни на lamivudine примаа третман со tenofovir disoproxil (n=141) или emtricitabine/tenofovir disoproxil (n=139) во траење од 240 седмици, не беа забележани никакви несакани дејства во однос на tenofovir disoproxil.



Несаканите дејства за кои се сомнева (или постои можност) да се поврзани со третманот се наведени во продолжение според класата на органите на системот и според зачестеноста. Во секоја класа на зачестеност, несаканите дејства се прикажани по редослед на опаѓачка сериозност. Зачестеноста на дејствата е дефинирана како мошне чести ($\geq 1/10$), вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$) или ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$).

Табела 2: Табеларен приказ на несакани дејства поврзани со tenofovir disoproxil засновано на клиничко проучување и постпродажното искуство

Зачестеност	Tenofovir disoproxil
<i>Нарушување на метаболизмот и исхраната:</i>	
Мошне чести:	хипофосфатемија ¹
Невообичаени:	хипокалемија ¹
Ретки:	млечна ацидоза
<i>Нарушувања на нервниот систем:</i>	
Мошне чести:	вртоглавица
Вообичаени:	главоболка
<i>Гастроинтестинални нарушувања:</i>	
Мошне чести:	дијареа, повраќање, гадење
Вообичаени:	абдоминална болка, абдоминална дистензија, надуеност
Невообичаени:	панкреатитис
<i>Хепатобилијарни нарушувања:</i>	
Вообичаени:	зголемени трансаминази
Ретки:	хепатална стеатоза, хепатитис
<i>Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:</i>	
Мошне чести:	осип
Ретки:	ангиоедема
<i>Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на конективното ткиво:</i>	
Невообичаени:	рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Ретки:	остеомалација (се манифестира како болка во коските и нечесто резултира во фрактури) ^{1,2} , миопатија ¹
<i>Бубрежни и уринарни нарушувања:</i>	
Невообичаени:	зголемен креатинин, проксимална бубрежна тубулопатија (вклучително и Fanconi-ев синдром)
Ретки:	акутно откажување на функцијата на бубрезите, откажување на функцијата на бубрезите, акутна тубуларна некроза, нефритис (вклучително и акутен интерстицијален нефритис) ² , нефрогеничен дијабетес инсипидус
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација:</i>	
Мошне чести:	астенија
Вообичаени:	замор

¹ Ова несакано дејство може да настане како последица на проксимална бубрежна тубулопатија. Се смета дека не е задолжително поврзано со tenofovir disoproxil во отсуство на оваа состојба.

² Ова несакано дејство е идентификувано преку постмаркетиншкото искуство, но не е регистрирано во рандомизирани контролирани клинички испитувања или преку проширената пристапна програма на tenofovir disoproxil. Категоријата на зачестеност е



одредена преку статистичка пресметка заснована на вкупниот број на пациенти кои биле изложени на tenofovir disoproxil во рандомизираниите, контролирани клинички испитувања и проширената програма за пристап (n=7,319).

Опис на избраните несакани дејства

HIV-1 и хепатитис B:

Влошување на бубрежната функција

Со оглед дека tenofovir disoproxil може да предизвика оштетување на бубрезите, се препорачува контрола на бубрежната функција (види точки 4.4 и 4.8 *Резиме на безбедносниот профил*). Проксималната бубрежна тубулопатија начелно се решава или се подобрува по прекилот на терапијата со tenofovir disoproxil. Меѓутоа, кај некои пациенти, опаѓањето на клиренсот на креатинин не се реши целосно, и покрај прекинувањето на терапијата со tenofovir disoproxil. Пациентите кои се изложени на ризик од влошување на бубрежната функција (на пр. пациентите со стандардни бубрежни ризик фактори, HIV заболување во напредна фаза, или пациентите кои примаат паралелно и нефротоксични лекови) се изложени на зголемен ризик од појава на некомплетно обновување на бубрежната функција, и покрај прекинувањето на терапијата со tenofovir disoproxil (види точка 4.4).

HIV-1:

Интеракција со didanosine

Коапликацијата на tenofovir disoproxil и didanosine не се препорачува, бидејќи резултира во 40-60% зголемување на системската изложеност на didanosine, која може да го зголеми ризикот од несакани дејства поврзани со didanosine (види точка 4.5). Во ретки случаи се регистрирани панкреатитис и млечна ацидоза, понекогаш со фатален исход.

Метаболитски параметри

Тежината и нивото на липиди и глукоза во крвта може да се зголемат за време на антиретровирусната терапија (види точка 4.4).

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациентите инфицирани со HIV кои страдаат од сериозен недостиг на имунитет во моментот на започнување на CART, може да настане инфламаторна реакција до асимптоматски или резидуални опортунистички инфекции. Исто така, регистрирани се и автоимунолошки нарушувања (на пр. Graves-ово заболување и автоимун хепатитис); меѓутоа, времето коешто е регистрирано во однос на почетокот е повеќе варијабилно и



овие настани може да се појават многу месеци по започнувањето на третманот (види точка 4.4).

Остеонекроза

Регистрирани се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со генерално потврдени фактори на ризик, HIV заболување во напредна фаза или долготрајна изложеност на CART. Зачестеноста на оваа појава е непозната (види точка 4.4).

Хепатитис В:

Егзацербација на хепатитис за време на третманот

Во проучувањата врз пациенти кои претходно не биле изложени на нуклеозидна терапија, кај 2,6% пациенти кои беа третирани со tenofovir disoproxil се појави зголемување на ALT >10 пати ULN (горна граница на толеранција) и >2 пати од стандардното ниво. Зголемените нивоа на ALT имаа средно време од 8 седмици во однос на почетокот, решени се со континуирано третирање и, во поголемиот број на случаи беа поврзани со намалување на вирусното оптоварување од $\geq 2 \log_{10}$ броја/ml, што претходеше или се поклопување со зголемувањето на нивото на ALT. За време на третманот се препорачува периодична контрола на хепаталната функција (види точка 4.4).

Егзацербации на хепатитис по прекинување на третманот

Кај пациентите инфицирани со HBV, по прекинување на терапијата за HBV настанати се егзацербации на хепатитис што е клинички и лабораториски докажано (види точка 4.4).

Педијатриска популација

HIV-1

Евалуацијата на несаканите дејства се заснова на две рандомизирани испитувања (студии GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) врз 184 педијатриски пациенти инфицирани со HIV-1 (на возраст од 2 до <18 години), кои примаа третман со tenofovir disoproxil (n=93) или плацебо/активен компаратор (n=91) во комбинација со други антиретровирусни средства, во траење од 48 седмици (види точка 5.1). Несаканите дејства кои беа забележани кај педијатриските пациенти кои примаа третман со tenofovir disoproxil беа конзистентни со оние кои беа забележани во клиничките проучувања на tenofovir disoproxil кај возрасни (види точка 4.8 Табеларен збирен приказ на несакани дејства и 5.1).

Кај педијатриските пациенти е регистрирано намалување на BMD. Кај млади лица инфицирани со HIV-1, резултатите за BMD Z кои беа забележани кај субјекти кои примаа

tenofovir disoproxil беа пониски од оние кои беа забележани кај субјектите кои примаа плацебо. Кај деца инфицирани со HIV-1, резултатите за BMD Z кои беа забележани кај субјекти кои преминаа на tenofovir disoproxil беа пониски од оние кои беа забележани кај субјектите кои продолжија со режимот кој опфаќаше stavudine или zidovudine (види точка 4.4 и 5.1).

Во студијата GS-US-104-0352, 8 од 89 педијатриски пациенти (9.0%) кои беа изложени на tenofovir disoproxil (средна изложеност на tenofovir disoproxil 331 седмица) ја прекинаа терапијата поради појава на несакани дејства кои беа конзистентни со проксимална бубрежна тубулопатија. Кај 5 пациенти (5.6%) се утврдени лабораториски наоди кои клинички биле во склад со проксимална бубрежна тубулопатија, од кои 4 ја прекинаа терапијата со tenofovir disoproxil. Кај седум пациенти беа утврдени вредности на стапка на гломеруларна филтрација (GFR) од 70 до 90 mL/min/1.73m². Од нив, кај тројца пациенти беше забележано клинички значајно намалување на утврдените вредности на GFR, коишто се подобрија по прекинувањето на терапијата со tenofovir disoproxil.

Хроничен хепатитис В

Евалуацијата на несаканите дејства се заснова на едно рандомизирано проучување (проучување GS-US-174-0115) врз 106 млади лица - пациенти (на возраст од 12 до <18 години) со хроничен хепатитис В, кои примаа терапија со tenofovir disoproxil 245 mg (n=52) или плацебо (n=54) во траење од 72 седмици. Несаканите дејства кои беа забележани кај младите лица - пациенти кои примаа терапија со tenofovir disoproxil беа конзистентни со оние кои беа забележани во клиничките проучувања на tenofovir disoproxil кај возрасни (види точка 4.8 Табеларен приказ на несакани дејства и 5.1).

Кај младите лица инфицирани со HBV беше забележано намалување на BMD.

Резултатите за BMD Z кои беа регистрирани кај пациентите кои примаа tenofovir disoproxil беа пониски од оние кои беа регистрирани кај субјектите кои примаа плацебо (види точки 4.4 и 5.1).

Други посебни популации

Постари лица

Tenofovir disoproxil не е проучуван кај пациенти на возраст поголема од 65 години. Кај постарите пациенти постои поголема веројатност да имаат намалена бубрежна функција; според тоа, повозрасните пациенти треба да се третираат со tenofovir disoproxil со големо внимание (види точка 4.4).

Пациенти со намалена бубрежна функција



Со оглед дека tenofovir disoproxil може да предизвика бубрежна токсичност, се препорачува строга контрола на бубрежната функција кај возрасните пациенти кои имаат намалена бубрежна функција, а се третираат со GTenofovir disoproxil Mylan (види точки 4.2, 4.4 и 5.2). Употреба на tenofovir disoproxil не се препорачува кај педијатриски пациенти со намалена бубрежна функција (види точки 4.2 и 4.4).

Пријавување на суспектни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по издавањето на одобрието за ставање во промет на лекот е важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените стручни работници треба да ги соопштат сите суспектни несакани дејства преку националниот систем за фармаковигиланца.

4.9 Предозираност

Симптоми

Во случај на предозираност, пациентот се контролира од аспект на докази за токсичност (види точки 4.8 и 5.3) и, по потреба, се применува стандарден супортивен третман.

Контролирање

Tenofovir може да се отстрани по пат на хемодијализа; средната стапка на клиренс на tenofovir преку хемодијализа е 134 ml/min. Не е познато дали tenofovir може да се отстрани по пат на перитонеална дијализа.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антивирусно средство за системска употреба; инхибитори на нуклеозид и нуклеозидна реверсна транскриптаза, ATC код: J05AF07.

Механизам на дејствување и фармакодинамски дејства

Tenofovir disoproxil maleate е малеатна сол на пролекот tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil се апсорбира и се конвертира во активната супстанција tenofovir, којашто е аналог на нуклеозид монофосфат (нуклеотид). Потоа, tenofovir се конвертира во активниот метаболит, tenofovir дифосфат, задолжителен завршен елемент на ланецот, од страна на конститутивно изразените клеточни ензими. Tenofovir дифосфат има интраклеточен полуживот од 10 часа во активните, односно 50 часа во моноклеарните клетки кои се во мирување, во рамките на периферниот крвен систем (PBMC). Tenofovir дифосфат ја инхибира реверзната транскриптаза на HIV-1 и полимераза на HBV преку тенденција за директно поврзување со природниот деоксирибонуклеотидниот супстрат и,

откога ќе се инкорпорира во DNA, преку завршницата на ланецот на DNA. Tenofovir дифосфат е слаб инхибитор на клеточните полимерази α , β и γ . Во услови на концентрации до 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir исто така не покажа никакво дејство врз синтезата на митохондриската DNA или врз производството на млечна киселина во *in vitro* анализите.

Податоци кои се однесуваат на HIV

Антивирусно дејство на HIV in vitro: Концентрацијата којашто е потребна за 50% инхибиција (EC_{50}) на природен вид на лабораториски сој на HIV-1_{IIIB} е 1-6 $\mu\text{mol/l}$ во лимфоидните клеточни линии и 1,1 $\mu\text{mol/l}$ против изолатите во PBMC на примарниот подвид B на HIV-1. Исто така, tenofovir делува и против подвидовите A, C, D, E, F, G и O на HIV-1, како и против HIV_{BAL} во примарните моноцитни/макрофажни клетки. Tenofovir покажува дејство *in vitro* против HIV-2, со EC_{50} од 4,9 $\mu\text{mol/l}$ во MT-4 клетките.

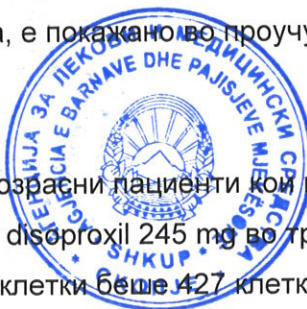
Отпорност: Соевите на HIV-1 со намалена подложност на tenofovir и мутација K65R во реверзната транскриптаза се избрани *in vitro*, и тоа кај некои пациенти (види Клиничка ефикасност и безбедност). Tenofovir disoproxil треба да се избегнува кај пациенти кои примале антиретровирусна терапија со соеви во коишто била извршена мутацијата K65R (види точка 4.4). Освен тоа, супституција K70E во реверзната транскриптаза на HIV-1 е избрана врз основа на tenofovir и резултира во ниско ниво на намалена подложност на tenofovir.

Клиничките проучувања извршени врз пациенти кои претходно примале третман имаа за цел да се утврди анти-HIV дејството на tenofovir disoproxil 245 mg против соевите на HIV-1 со отпорност према нуклеозидните инхибитори. Резултатите покажуваат дека пациентите чијшто HIV изразил 3 или повеќе мутации поврзани со аналог на тимидин (TAM) кои содржеа мутација на реверзна транскриптаза или M41L или L210W, покажаа намалена реакција према терапијата со tenofovir disoproxil 245 mg.

Клиничка ефикасност и безбедност

Дејството на tenofovir disoproxil кај возрасни инфицирани со HIV-1, кои претходно примале и кои не примале терапија, е покажано во проучувања со времетраење од 48 седмици и 144 седмици.

Во проучувањето GS-99-907, 550 возрасни пациенти кои претходно примале терапија беа третирани со плацебо или tenofovir disoproxil 245 mg во траење од 24 седмици. Средното стандардно ниво на бројот на CD4 клетки беше 427 клетки/ mm^3 , средното стандардно

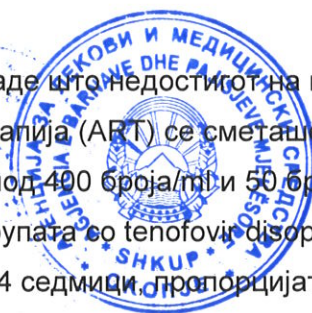


ниво на плазма HIV-1 RNA беше $3,4 \log_{10}$ броја/ml (78% од пациентите имаа вирусно оптоварување од $<5,000$ броја/ml), а средното времетраење на претходниот третман против HIV беше 5,4 години. Со генотипична анализа на стандардното ниво на изолати на HIV од 253 пациенти беше утврдено дека кај 94% од пациентите имаше присуство на мутации резистентни на HIV-1 со инхибитори на нуклеозидна реверзна транскриптаза, кај 58% имаше присуство на мутации поврзани со инхибитори на протеаза и кај 48% имаше присуство на мутации поврзани со инхибитори на ненуклеозидна реверзна транскриптаза.

На 24. седмица, временски измерената просечна промена од стандардното ниво кај $\log_{10}$ плазма HIV-1 RNA (DAVG₂₄) беше $-0,03 \log_{10}$ броја/ml и $-0,61 \log_{10}$ броја/ml за примателите на плацебо и tenofovir disoproxil 245 mg ($p < 0,0001$). Статистички значајна разлика во корист на tenofovir disoproxil 245 mg беше забележана во временски измерената просечна промена од стандардното ниво на 24. седмица (DAVG₂₄) за бројот на CD4 (+13 клетки/mm³ за tenofovir disoproxil 245 mg наспроти -11 клетки/mm³ за плацебо, p -вредност = 0,0008). Антивирусната реакција во однос на tenofovir disoproxil беше истрајна во текот на 48 седмици (DAVG₄₈ беше $-0,57 \log_{10}$ броја/ml, пропорцијата на пациенти со HIV-1 RNA под 400 или 50 броја/ml беше 41% и 18% засебно). Кај осум (2%) пациенти третирани со tenofovir disoproxil 245 mg беше регистрирана појава на мутација K65R во текот на првите 48 седмици.

Во активното контролирана, двојно слепа студија GS-99-903, со времетраење од 144 седмици беше проучувана ефикасноста и безбедноста на tenofovir disoproxil 245 mg наспроти stavudine, кога се користи во комбинација со lamivudine и efavirenz кај возрасни пациенти инфицирани со HIV-1 - претходно не примале антиретровирусна терапија. Средното стандардно ниво на бројот на CD4 клетки беше 279 клетки/mm³, средното стандардно ниво на плазма HIV-1 RNA беше $4,91 \log_{10}$ броја/ml, 19% од пациентите имаа симптоматска инфекција на HIV-1, а 18% имаа СИДА. Пациентите беа групирани според стандардното ниво на HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетки. Четириесет и три отсто од пациентите имаа стандардно ниво на вирусно оптоварување >100.000 броја/ml, а 39% имаа број на CD4 клетки <200 клетки/ml.

Со анализа на намерата за третирање (каде што недостигот на податоци и преминувањето на антиретровирусна терапија (ART) се сметаа за неуспех), пропорцијата на пациенти со HIV-1 RNA под 400 броја/ml и 50 броја/ml на 48 седмици од третманот беше 80% и 76% засебно во групата со tenofovir disoproxil 245 mg, наспроти 84% и 80% во групата со stavudine. На 144 седмици, пропорцијата на пациенти со HIV-1



RNA под 400 броја/ml и 50 броја/ml беше 71% и 68% засебно во групата со tenofovir disoproxil 245 mg, наспроти 64% и 63% во групата со stavudine.

Просечната промена во однос на стандардното ниво за HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетки на 48 седмици од третманот беше слична и кај двете групи (-3,09 и -3,09 log₁₀ броја/ml; +169 и 167 клетки/mm³ во групите со tenofovir disoproxil 245 mg и stavudine, засебно). На 144 седмици од третманот, просечната промена од стандардното ниво остана слично и кај двете третирани групи (-3,07 и -3,03 log₁₀ броја/ml; +263 и +283 клетки/mm³ во групите со tenofovir disoproxil 245 mg и stavudine, засебно). Без оглед на стандардното ниво на HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетки, кај групата третирана со tenofovir disoproxil 245 mg беше забележана консистентна реакција.

Појава на мутацијата K65R беше забележана кај незначително повисок процент на пациенти во групата третирана со tenofovir disoproxil, наспроти активната контролна група (2,7% наспроти 0,7%). Отпорноста према efavirenz или lamivudine или претходеше или беше коинцидентна со појавата на K65R во сите случаи. Осум пациенти имаа HIV кој изразуваше K65R во групата третирана со tenofovir disoproxil 245 mg, при што кај 7 од нив појавата настана за време на првите 48 седмици од третманот, а последниот случај на појава беше на 96 седмици. До 144. седмица не беше забележана друга појава на K65R. Кај еден пациент во групата со tenofovir disoproxil беше забележана појава на супституција K70E во вирусот. Од двете анализи - генотипичната и фенотипичната, не беше обезбеден доказ за други патеки на отпорност према tenofovir.

Податоци кои се однесуваат на HBV

Антивирусно дејство на HBV in vitro: Антивирусното дејство на HBV *in vitro* на tenofovir против HBV беше испитано во клеточната линија HepG2 2.2.15. Вредностите на EC₅₀ за tenofovir беа во областа од 0,14 до 1,5 µmol/l, со вредности на CC₅₀ (концентрација на цитотоксичност од 50%) од >100 µmol/l.

Отпорност: Не се идентификувани никакви мутации на HBV поврзани со отпорност према tenofovir disoproxil (види Клиничка ефикасност и безбедност). Во анализите засновани на клетки, соевите на HBV кои ги изразуваат мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V поврзани со отпорноста према lamivudine и telbivudine покажаа подложност на tenofovir во граници од 0,7- до 3,4-кратно повеќе од природниот вирус. Соевите на HBV кои ги изразуваат мутациите rtL180M, rtI184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V поврзани со отпорност према entecavir, покажаа подложност на tenofovir во граници од 0,6- до 6,9-кратно повеќе од природниот вирус. Соевите на HBV кои ги изразуваат мутациите на отпорност rtA181V и rtN236T поврзани со adefovir, покажаа подложност на tenofovir во

граница од 2,9- до 10-кратно повеќе од природниот вирус. Вирусите кои ја содржат мутацијата rtA181T останаа подложни на tenofovir со вредности на EC_{50} 1,5 пати повеќе од природниот вирус.

Клиничка ефикасност и безбедност

Покажувањето на ползата од tenofovir disoproxil кај компензирани и некомпензирани заболувања се заснова на вирусолошките, биохемиските и серолошките реакции кај возрасни лица со HBeAg позитивен и HBeAg негативен хроничен хепатитис В.

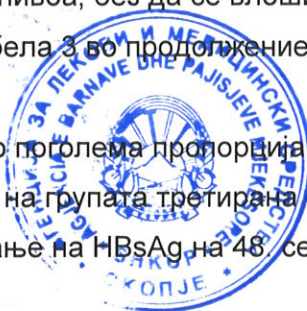
Третираните пациенти беа лица кои претходно не примале терапија, потоа лица кои примале lamivudine, adefovir dipivoxil, како и пациенти со стандардно ниво на мутации со отпорност према lamivudine и/или adefovir dipivoxil. Исто така, ползата е покажана и од аспект на хистолошките реакции кај компензираните пациенти.

Искуство кај пациенти со компензирано заболување на црниот дроб на 48 седмици (проучувања GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)

Резултатите до 48. седмица добиени од две рандомизирани, двојно слепи студии на ниво на фаза 3, во кои е извршена споредба помеѓу tenofovir disoproxil и adefovir dipivoxil кај возрасни пациенти со компензирано заболување на црниот дроб, се прикажани во табела 3 во продолжение. Проучувањето GS-US-174-0103 беше извршено врз 266 (одбрани по случаен избор и претходно третирани) HBeAg позитивни пациенти, а проучувањето GS-US-174-0102 беше извршено врз 375 (одбрани по случаен избор и претходно третирани) пациенти HBeAg негативни и HBeAb позитивни.

И во двете проучувања, tenofovir disoproxil беше значително супериорен во однос на adefovir dipivoxil од аспект на примарната крајна ефикасност на целосната реакција (дефинирано како нивоа на HBV DNA <400 броја/ml и подобрување „Knodell“-некроинфламаторниот резултат за најмалку 2 нивоа, без да се влоши состојбата на „Knodell“-овата фиброза). Третирањето со tenofovir disoproxil 245 mg беше поврзано и со значително поголеми пропорции на пациенти со HBV DNA <400 броја/ml, во споредба со третирањето со adefovir dipivoxil 10 mg. И двата третмани дадоа слични резултати во однос на хистолошката реакција (дефинирано како подобрување на „Knodell“-инфламаторниот резултат за најмалку 2 нивоа, без да се влоши состојбата на „Knodell“-овата фиброза) на 48. седмица (види табела 3 во продолжение).

Во студијата GS-US-174-0103, значително поголема пропорција на пациенти во групата третирана со tenofovir disoproxil во однос на групата третирана со adefovir dipivoxil имаа нормализиран ALT и постигнаа намалување на HBsAg на 48. седмица (види табела 3 во продолжение).



Табела 3: Параметри на ефикасност кај компензирани HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти на 48. седмица

Параметар	Проучување 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучување 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Целосна реакција (%)^a	71*	49	67*	12
Хистологија				
Хистолошка реакција (%) ^b	72	69	74	68
Средно намалување на HBV DNA во однос на стандардното ниво^c (log ₁₀ броја/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%)				
<400 броја/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%)				
Нормализиран ALT ^d	76	77	68*	54
Серологија				
Намалување/сероконверзија на HBeAg	n/a	n/a	22/21	18/18
Намалување/сероконверзија на HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-вредност наспроти adefovir disoproxil <0,05.

^aЦелосна реакција дефинирана како нивоа на HBV DNA <400 броја/ml и подобрување на „Knodell“-некроинфламаторниот резултат за најмалку 2 нивоа, без да се влоши состојбата на „Knodell“-овата фиброза.

^bПодобрување на „Knodell“-некроинфламаторниот резултат за најмалку 2 нивоа без да се влоши состојбата на „Knodell“-овата фиброза.

^cСредна промена во однос на стандардното ниво на HBV DNA само ја одразува разликата помеѓу стандардното ниво на HBV DNA и границата на детекција (LOD) на анализата.

^dПопулацијата којашто е употребена за анализа на нормализирањето на ALT опфаќаше само пациенти со ALT над ULN на стандардното ниво.

n/a = не е применливо.



Серологија (%)												
Намалување/сероконверзија на HBsAg	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Намалување/сероконверзија на HBsAg	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

^aЗасновано на алгоритам од долготрајна евалуација (LTE анализа) - Пациентите кои го прекинале испитувањето во било кое време пред 384. седмица поради завршеток согласно протоколот, како и оние кои ја исполниле 384. седмица се вклучени во деноминаторот.

^b48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 48 седмици отворено испитување.

^c48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 48 седмици отворено испитување со tenofovir dipivoxil.

^d48 популацијата којашто се користи за анализа на нормализацијата на ALT опфаќаше само пациенти со ниво на ALT повисоко од ULN на стандардното ниво.

^e48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 96 седмици отворено испитување.

^f48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 96 седмици отворено испитување со tenofovir dipivoxil.

^g48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 144 седмици отворено испитување.

^h48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 144 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

ⁱ48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување.

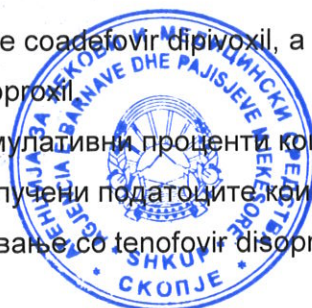
^j48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

^kЕден пациент во оваа група стана HBsAg негативен за првпат при посетата на 240. седмица и беше тековен учесник во проучувањето во моментот на пресекот на податоците. Меѓутоа, намалувањето на HBsAg на субјектот беше конечно потврдено при наредната посета.

^l48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 240 седмици отворено испитување.

^m48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 240 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

ⁿБројките коишто се прикажани се кумулативни проценти коишто се засновани на Каплан-Мејеровата анализа, каде што се исклучени податоците коишто се добиени по додавање на emtricitabine во отвореното испитување со tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).



^o48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 336 седмици отворено испитување.

^p48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 336 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

Табела 5: Параметри на ефикасноста кај компензирани HBeAg позитивни пациенти на 96, 144, 192, 240, 288 и 384 седмици од отвореното испитување

Параметар ^a	Проучување 174-0103 (HBeAg позитивни)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg						Adefovir dipivoxil 10 mg преминале на tenofovir disoproxil 245 mg					
	n = 176						n = 90					
Седмица	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) <400 броја/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Нормализиран ALT ^d												
Серологија (%)												
Намалување/сероконверзија на HBeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Намалување/сероконверзија на HBsAg	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^aЗасновано на алгоритам од долготрајна евалуација (LTE анализа) - Пациентите кои го прекинале испитувањето во било кое време пред 384. седмица поради завршувањето на протоколот, како и оние кои исполниле 384 седмици, се вклучени во деноминаторот.

^b48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 48 седмици отворено испитување.

^c48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 48 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

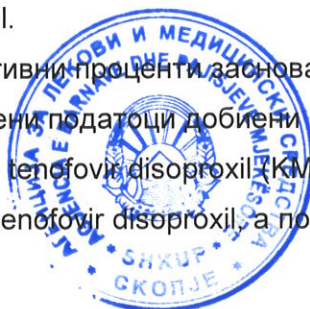
^dПопулацијата којашто се користи за анализа на нормализирањето на нивото на ALT опфаќаше само пациенти со ниво на ALT повисоко од ULN на стандардното ниво.

^e48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 96 седмици отворено испитување.

^f48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 96 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

^gБројките коишто се прикажани се кумулативни проценти засновани на Каплан Мејеровата анализа, во којашто се опфатени податоци добиени по додавањето на emtricitabine во отвореното испитување со tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 144 седмици отворено испитување.



ⁱ48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 144 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

^j48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување.

^k48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

^lБројките коишто се прикажани се кумулативни проценти засновани на Каплан Мејеровата анализа, каде што се исклучени податоците коишто се добиени по додавањето на emtricitabine во отвореното испитување со tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^m48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 240 седмици отворено испитување.

ⁿ48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 240 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

^o48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 336 седмици отворено испитување.

^p48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 336 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

Здружени податоци за стандардното ниво и за нивото на 240. седмица за црниот дроб беа достапни за 331/489 пациенти кои останаа на студиите GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 на 240. седмица (види табела 6 во продолжение). Кај деведесет и пет отсто (225/237) од пациентите без цироза на стандардното ниво и 99% (93/94) од пациентите без цироза на стандардното ниво или немаше никакви промени или имаше подобрување на фиброзата („Ishak“-ов резултат на фиброза). Од наведените 94 пациенти со цироза на стандардното ниво („Ishak“-ов резултат на фиброза 5-6), кај 26% (24) немаше никакви промени во „Ishak“-овиот резултат на фиброза, а кај 72% (68) настана регресија на цирозата до 240. седмица со намалување на „Ishak“-овиот резултат на фиброза за најмалку 2 нивоа.

Табела 6: Хистолошка реакција (%) кај компензирани HBeAg негативни и HBeAg позитивни субјекти на 240. седмица споредено со стандардното ниво

	Проучување 174-0102 (HBeAg негативни)		Проучување 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg преминале на tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg преминале на tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Хистолошка реакција ^{a,b} (%)	88 [130/148]	88 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^aПопулацијата којашто се користеше за анализа на хистологијата опфаќаше само пациенти со расположиви податоци за биопсија на црниот дроб (недостасуваат = исклучени) до 240. седмица. Реакцијата по додавање на emtricitabine е исклучена (вкупно 17 субјекти во рамки на двете проучувања).

^bПодобрување на „Knodell“-некроинфламаторниот резултат за најмалку 2 нивоа, без да се намали резултатот на „Knodell“-овата фиброза.

^c48 седмици двојно-слепо испитување со tenofovir disoproxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување.

^d48 седмици двојно-слепо испитување со adefovir dipivoxil, а потоа следи 192 седмици отворено испитување со tenofovir disoproxil.

Искуство кај пациенти со коинфекција со HIV и претходно третирани со lamivudine

Во рандомизирано, контролоирано, двојно-слепо, 48-неделно испитување на tenofovir disoproxil 245 mg кај возрасни пациенти коинфицирани со HIV-1 и хроничен хепатитис В, претходно третирани со lamivudine (проучување ACTG 5127), средното стандардно ниво на серум HBV DNA кај пациенти одбрани по случаен избор во групата со tenofovir беше $9,45 \log_{10}$ броја/ml ($n=27$). Третманот со tenofovir disoproxil 245 mg се поврзуваше со средната промена на нивото на серум HBV DNA во однос на стандардното ниво, кај пациенти за кои постоеја податоци за 48 седмици, со $-5,74 \log_{10}$ броја/ml ($n=18$). Освен тоа, 61% од пациентите имаа нормално ниво на ALT во 48. седмица.

Искуство кај пациенти со перзистентна вирусна репликација (студија GS-US-174-0106)

Ефикасноста и безбедноста на tenofovir disoproxil 245 mg или tenofovir disoproxil 245 mg плус 200 mg emtricitabine беа испитани во рандомизирана, двојно слепа студија (студија GS-US-174-0106), кај HBeAg позитивни и HBeAg негативни возрасни пациенти кои имаа перзистентна виремија (HBV DNA $\geq 1,000$ броја/ml), каде што беа третирани со adefovir dipivoxil 10 mg во период подолго од 24 седмици. На почетното ниво, 57% од пациентите кои по случаен избор беа доделени во групата со tenofovir disoproxil *наспроти* 60% од пациентите кои по случаен избор беа доделени во групата со emtricitabine плус tenofovir disoproxil, претходно биле третирани со lamivudine. Сумарно на 24. седмица, третманот со tenofovir disoproxil резултираше кај 66% (35/53) пациенти со HBV DNA <400 броја/ml (<69 IU/ml) *наспроти* 69% (36/52) пациенти кои беа третирани со emtricitabine плус tenofovir disoproxil ($p=0,672$). Освен тоа, 55% (29/53) пациенти кои беа третирани со tenofovir disoproxil имаа HBV DNA (<169 броја/ml [<29 IU/ml] со неможност за детекција; границата на квантификација на Roche Cobas TaqMan HBV анализа) *наспроти* 60% (31/52) пациенти кои беа третирани со emtricitabine плус tenofovir disoproxil ($p=0,504$). Споредбите помеѓу третираните групи над 24. седмица се тешки за толкување, бидејќи

испитувачите ја имаа на располагање опцијата да го интензивираат третманот на отворено испитување со emtricitabine плус tenofovir disoproxil. Долготрајните студии за испитување на ползата/ризикот од биотерапијата со emtricitabine плус tenofovir disoproxil кај пациенти моноинфицирани со HBV се во тек.

Искуство кај пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб на 48 седмици (студија GS-US-174-0108)

Студијата GS-US-174-0108 е рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија во која се испитува безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil (n=45), emtricitabine плус tenofovir disoproxil (n=45) и entecavir (n=22), кај пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб. Во групата третирана со tenofovir disoproxil, пациентите имаа среден резултат на CPT од 7.2, средно ниво на HBV DNA од 5,8 log₁₀ броја/ml и средно ниво на ALT во серумот од 61 U/l на почетното стандардно ниво. Четириесет и два отсто (19/45) од пациентите имаа претходно искуство со lamivudine од најмалку 6 месеци, 20% (9/45) пациенти претходно биле третирани со adefovir dipivoxil, а 9 од 45 пациенти (20%) имаа мутации со отпорност према lamivudine и/или adefovir dipivoxil на почетното ниво. Копримарните безбедносни завршетоци беа прекинување поради појава на несакано дејство и потврдено зголемување на нивото на креатинин во серумот од ≥0,5 mg/dl или потврден фосфат во серумот од <2 mg/dl.

Кај пациентите со резултат на CPT ≤9,74% (29/39) во групата третирана со tenofovir disoproxil и 94% (33/35) во групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil постигнаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml по 48 седмици третирање.

Во целина, податоците коишто се изведени од оваа студија се премногу ограничени за да се донесе дефинитивен заклучок во однос на споредбата на emtricitabine плус tenofovir disoproxil *наспроти* tenofovir disoproxil (види табела 7 во продолжение).

Табела 7: Параметри на безбедноста и ефикасноста кај декомпензирани пациенти во 48. седмица

Параметар	Проучување 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n=45)	Emtricitabine 200 mg / tenofovir disoproxil 245 mg (n=45)	Entecavir (0,5 mg или 1 mg) n=22
Неможност за толеранција (трајно прекинување на испитниот лек поради појава на несакани дејства од	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

Параметар	Проучување 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n=45)	Emtricitabine 200 mg / tenofovir disoproxil 245 mg (n=45)	Entecavir (0,5 mg или 1 mg) n=22
третманот) n(%) ^a			
Потврдено зголемување на креатинин во серумот $\geq 0,5$ mg/dl од почетното ниво или потврден фосфат во серумот од < 2 mg/dl n(%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n(%) <400 броја/ml n(%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n(%) Нормално ниво на ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 нивоа намалување на CPT од стандардното ниво n(%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промена во однос на стандардното ниво во резултатот на CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Средна промена во однос на стандардното ниво во резултатот на MELD	-1,8	-2,3	-2,6

^aр-вредност со која се споредуваат комбинираниите групи кои опфаќаат tenofovir наспроти групата со entecavir = 0,622;

^bр-вредност со која се споредуваат комбинираниите групи кои опфаќаат tenofovir наспроти групата со entecavir = 1,000.

Искуство над 48 седмици во проучувањето GS-US-174-0108

Со помош на анализа за некомплетирање/промена = неуспех, 50% (21/42) од субјектите кои примаа tenofovir disoproxil, 76% (28/37) од субјектите кои примаа emtricitabine плус tenofovir disoproxil и 52% (11/21) од субјектите кои примаа entecavir постигнаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml на 168. седмица.

Искуство кај пациенти со HBV отпорен на lamivudine на 240 седмици (студија GS-US-174-0121)



Извршена е евалуација на ефикасноста и безбедноста на 245 mg tenofovir disoproxil во рандомизирана двојно-слепа студија (GS-US-174-0121) кај HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280) со компензирано заболување на црниот дроб, виремија (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml) и генотипичен доказ за отпорност према lamivudine (rtM204I/V $\pm$ rtL180M). Само пет пациенти имаа во почетната фаза резистентни мутации поврзани со adefovir. Сто четириесет и едно лице, како и 139 возрасни субјекти беа подложени по случаен избор на третман со tenofovir disoproxil и emtricitabine плус tenofovir disoproxil, засебно. Демографската структура во почетокот беше слична кај двете групи: во основа, 52,5% од субјектите беа HBeAg негативни, 47,5% беа HBeAg позитивни, средното ниво на HBV DNA беше 6,5 log₁₀ броја/ml, а средното ниво на ALT беше 79 U/l, засебно.

По 240 седмици од третманот, 117 од 141 субјекти (83%) кои по случаен избор беа распоредени во групата третирана со tenofovir disoproxil имаа HBV DNA <400 броја/ml и 51 од 79 субјекти (65%) постигнаа нормализирање на ALT. По 240 седмици третман со emtricitabine плу tenofovir disoproxil, 115 од 139 субјекти (86%) имаа HBV DNA <400 броја/ml и 59 од 83 субјекти (71%) постигнаа нормализирање на ALT. Од HBeAg позитивните субјекти кои беа по случаен избор распоредени во групата третирана со tenofovir disoproxil, кај 16 од 65 субјекти (25%) беше регистрирано намалување на HBeAg, а кај 8 од 65 субјекти (12%) беше регистрирана анти-HBe сероконверзија до 240. седмица. Кај HBeAg позитивните субјекти кои беа по случаен избор распоредени во групата третирана со emtricitabine плус tenofovir disoproxil, кај 13 од 68 субјекти (19%) беше регистрирано намалување на HBeAg, а кај 7 од 68 субјекти (10%) беше регистрирана анти-HBe сероконверзија до 240. седмица. Кај два субјекти кои по случаен избор беа третирани со tenofovir disoproxil беше регистрирано губење на HBsAg до 240. седмица, но не и сероконверзија во однос на анти-HBs. Кај пет субјекти кои по случаен избор беа третирани со emtricitabine плус tenofovir disoproxil беше регистрирано намалување на HBsAg, каде што кај 2 од овие 5 субјекти беше регистрирана сероконверзија во однос на анти-HBs.

Клиничка отпорност

Четиристотини дваесет и шест HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти кои во почетокот биле по случаен избор подложени на двојно-слепо испитување за третирање со tenofovir disoproxil, а потоа преминале на отворено испитување за третирање со tenofovir disoproxil, беа испитувани од аспект на генотипични промени во HBV полимераза во однос на почетното ниво. Извршени се генотипични испитувања кај сите пациенти во оваа група со HBV DNA >400 броја/ml на 48. седмица (n=39), 96 (n=24), 144 (n=6), 192 (n=5), 240 (n=4), 288 (n=6) и 384



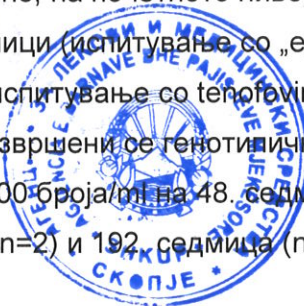
(n=2) кои беа третирани со монотерапија на tenofovir disoproxil, кои покажаа дека нема појава на мутации кои би биле поврзани со отпорноста према tenofovir disoproxil.

Двеста и петнаесет HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=90) пациенти кои во почетокот беа по случаен избор испитувани во двојно-слепо и третирани со adefovir dipivoxil, а потоа преминале на отворено испитување со tenofovir disoproxil, беа испитувани од аспект на генотипични промени во HBV полимеразата во однос на почетното ниво. Генотипичните испитувања кои беа извршени кај сите пациенти со HBV DNA >400 броја/ml на 48. седмица (n=16), 96 (n=5), 144 (n=1), 192 (n=2), 240 (n=1), 288 (n=1) и 384 (n=2) кои беа третирани со монотерапија на tenofovir disoproxil, покажаа дека нема појава на мутации кои би биле поврзани со отпорноста према tenofovir disoproxil.

Во студијата GS-US-174-0108, 45 пациенти (вклучително и 9 пациенти со мутации на отпорност према lamivudine и/или adefovir dipivoxil на почетното ниво) примаа tenofovir disoproxil во траење до 168 седмици. Генотипични податоци здружени од почетното ниво и од третирањето на изолати на HBV беа достапни за 6/8 пациенти со HBV DNA >400 броја/ml на 48. седмица. Кај овие изолати не беа забележани никакви супституции на аминокиселините кои би биле поврзани со отпорноста према tenofovir disoproxil. Генотипична анализа беше извршена кај 5 субјекти во групата третирана со tenofovir disoproxil, по 48. седмица. Кај ниеден субјект не беа забележани супституции на аминокиселините кои би биле поврзани со отпорноста према tenofovir disoproxil.

Во студијата GS-US-174-0121, 141 пациенти со отпорност према lamivudine на почетното ниво примаа tenofovir disoproxil во период од 240 седмици. Кумулативно, кај 4 пациенти имаше појава на вирусна епизода (HBV DNA >400 броја/ml) во крајниот термин на примање на tenofovir disoproxil. Од нив, за 2 пациенти беа достапни последователни податоци здружени од почетното ниво и од третирањето на изолати на HBV. Кај овие изолати не беа идентификувани никакви супституции на аминокиселините кои би биле поврзани со отпорност према tenofovir disoproxil.

Во една педијатриска студија (GS-US-174-0115), 52 пациенти (вклучително и 6 пациенти со мутации на отпорност према lamivudine, на почетното ниво) во почетокот примаа tenofovir disoproxil во период до 72 седмици (испитување со „една непозната“), а потоа 51/52 пациенти преминаа на отворено испитување со tenofovir disoproxil (група со tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Извршени се генотипични испитувања кај сите пациенти од оваа група со HBV DNA >400 броја/ml на 48. седмица (n=6), 72. седмица (n=5), 96. седмица (n=4), 144. седмица (n=2) и 192. седмица (n=3). Педесет и четири



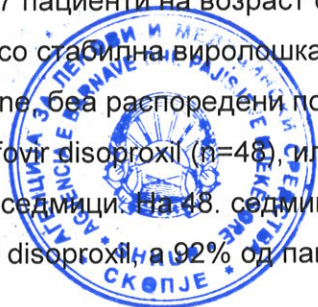
пациенти (вклучително и 2 пациенти со мутации на отпорност према lamivudine на почетното ниво) во почетокот примаа („со една непозната“) третман со плацебо во траење од 72 седмици, а 52/54 пациенти продолжија со tenofovir disoproxil (група PLB-tenofovir disoproxil). Извршени се генотипични испитувања кај сите пациенти во оваа група со HBV DNA >400 броја/ml на 96. седмица (n=17), 144. седмица (n=7) и 192. седмица (n=8). Кај овие изолати не беа идентификувани никакви супституции на аминокиселините кои би биле поврзани со отпорност према tenofovir disoproxil.

Педијатриска популација

HIV-1: Во студијата GS-US-104-0321, 87 пациенти инфицирани со HIV-1 кои претходно примале терапија и кои се на возраст од 12 до <18 години, беа третирани со tenofovir disoproxil (n=45) или плацебо (n=42) во комбинација со оптимизиран режим за поддршка (OBR) во траење од 48 седмици. Поради ограниченоста на проучувањето, ползата на tenofovir disoproxil во однос на плацебото не беше покажана врз основа на нивоата на HIV-1 RNA во плазмата на 24. седмица. Меѓутоа, полза се очекува кај младата популација врз основа на екстраполација на податоците за возрасни и врз основа на компаративните фармакокинетички податоци (види точка 5.2).

Кај пациенти кои примале третман со tenofovir disoproxil или плацебо, средниот резултат за лумбално-спинален BMD Z беше -1.004 и -0.809, а средниот резултат за вкупен телесен BMD Z беше -0.866 и -0.584, засебно, на почетното ниво. Средните промени на 48. седмица (завршеток на фазата „двојно-слепо“) беа -0.215 и -0.165 кај резултатот за лумбално-спинален BMD Z и -0.254 и -0.179 кај резултатот за вкупен телесен BMD Z за групите третирани со tenofovir disoproxil и со плацебо, засебно. Средната стапка на стекнување на BMD беше помала кај групата третирана со tenofovir disoproxil наспроти групата третирана со плацебо. На 48. седмица, кај шест млади лица во групата третирана со tenofovir disoproxil и кај едно младо лице во групата третирана со плацебо беше забележано значајно намалување на лумбално-спиналниот BMD (дефинирано како >4% намалување). Од 28 пациенти кои беа подложени на третман со tenofovir disoproxil во траење од 96 седмици, резултатите се намалија за -0,341 за лумбално-спинален BMD, односно за -0,458 за вкупниот телесен BMD.

Во студијата GS-US-104-0352, 97 пациенти на возраст од 2 до <12 години, кои претходно биле подложени на третирање, со стабилна вирусолошка супресија, со терапија која содржела stavudine или zidovudine, беа распоредени по случаен избор да го заменат или stavudine или zidovudine со tenofovir disoproxil (n=48), или да продолжат со првичниот третман (n=49) во период од 48 седмици. На 48. седмица, 83% од пациентите во групата која беше третирана со tenofovir disoproxil, а 92% од пациентите во групата третирана со



stavudine или zidovudine имаа концентрација на HIV-1 RNA <400 броја/ml. Разликата во пропорцијата на пациентите кои одржаа ниво од <400 броја/ml на 48. седмица начелно беше резултат на поголем број на прекинувања во групата третирана со tenofovir disoproxil. Доколку се изземат податоците кои недостасуваат, 91% од пациентите во групата која беше третирана со tenofovir disoproxil и 94% од пациентите кои беа третирани со stavudine или zidovudine имаа концентрација на HIV-1 RNA <400 броја/ml на 48. седмица.

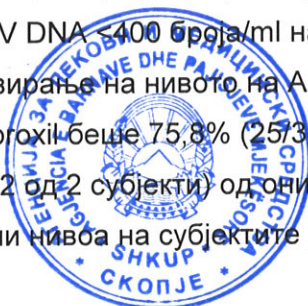
Кај педијатриските пациенти беше забележано намалување на нивото на BMD. Кај пациентите кои беа третирани со tenofovir disoproxil, или со stavudine или zidovudine, средниот резултат на лумбално-спиналниот BMD Z беше -1,034 и -0,498, а средниот резултат на вкупниот телесен BMD Z беше -0,471 и -0,386, засебно, на почетното ниво. Средните промени на 48. седмица (завршеток на фазата на рандомизација) беа 0,032 и 0,087 кај резултатот на лумбално-спиналниот BMD Z, односно -0,184 и -0,027 кај вкупниот телесен BMD Z кај групите третирани со tenofovir disoproxil и stavudine или zidovudine, засебно. Средната стапка на пораст на нивото на лумбално-спиналната коска на 48. седмица беше слична помеѓу групите третирани со tenofovir disoproxil и со stavudine или zidovudine. Порастот на нивото на вкупната телесна коскена маса беше помал во групата третирана со tenofovir disoproxil во споредба со групата третирана со stavudine или zidovudine. Кај еден субјект кој беше третиран со tenofovir disoproxil и кај нула субјекти кои беа третирани со stavudine или zidovudine беше забележано значајно (>4%) лумбално-спинално намалување на BMD на 48. седмица. Резултатите на BMD Z се намалија за -0,012 за лумбално-спиналното ниво, како и за -0,338 за вкупното телесно ниво кај 64 субјекти кои беа третирани со tenofovir disoproxil во период од 96 седмици. Резултатите на BMD Z не беа подесени во однос на висината и тежината.

Во студијата GS-US-104-0352, 8 од 89 педијатриски пациенти (9.0%) кои беа изложени на tenofovir disoproxil ја прекинаа студијата поради бубрежни несакани дејства. Кај пет пациенти (5.6%) се утврдени лабораториски наоди кои се клинички конзистентни со проксимална бубрежна тубулопатија, од кои 4 прекинаа со примање на tenofovir disoproxil (средна изложеност на tenofovir disoproxil - 331 седмица).

Хроничен хепатитис B: Во студијата GS-US-174-0115, 106 HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти на возраст од 12 до <18 години со хронична инфекција на HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ броја/ml, зголемено ниво на ALT во серумот ($\geq 2 \times \text{ULN}$) или со историја на зголемени нивоа на ALT во серумот во претходните 24 месеци] беа третирани со tenofovir disoproxil 245 mg (n=52) или плацебо (n=54) во траење од 72 седмици. Услов беше субјектите претходно да не примале терапија со tenofovir disoproxil, но беше дозволено

доколку примале терапија заснована на интерферон (>6 месеци пред испитувањето) или друга орална терапија заснована на анти-HBV нуклеозиди/нуклеотиди која не содржела tenofovir disoproxil (>16 седмици пред испитувањето). На 72. седмица, вкупно околу 88% (46/52) пациенти од групата која беше третирана со tenofovir disoproxil и 0% (0/54) пациенти од групата која беше третирана со плацебо имаа HBV DNA <400 броја/ml. Седумдесет и четири отсто (26/35) од пациентите во групата која беше третирана со tenofovir disoproxil покажаа нормализирано ниво на ALT на 72. седмица, наспроти 31% (13/42) во групата која беше третирана со плацебо. Реакцијата на третирањето со tenofovir disoproxil беше споредлива кај пациентите кои претходно не примале нуклеозиди/нуклеотиди (n=20), како и кај пациентите кои претходно биле третирани со нуклеозиди/нуклеотиди (n=32), вклучително и пациентите кои беа отпорни на lamivudine (n=6). Деведесет и пет отсто од пациентите кои претходно не примале нуклеозиди/нуклеотиди, 84% од пациентите кои претходно биле третирани со нуклеозиди/нуклеотиди и 83% од пациентите кои беа отпорни на lamivudine постигнаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml во 72. седмица. Триесет и еден од наведените 32 пациенти кои претходно биле третирани со нуклеозиди/нуклеотиди имаа претходно искуство со lamivudine. На 72. седмица, 96% (27/28) од имуноактивните пациенти (HBV DNA $\geq 10^5$ броја/ml, серумски ALT >1,5 x ULN) во групата која беше третирана со tenofovir disoproxil и 0% (0/32) пациенти во групата која беше третирана со плацебо имаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml. Седумдесет и пет отсто (21/28) од имуноактивните пациенти во групата која беше третирана со tenofovir disoproxil имаа нормално ниво на ALT на 72. седмица, наспроти 34% (11/32) во групата која беше третирана со плацебо.

По 72 седмици „слепо“ рандомизирано третирање, секој субјект можеше да премине на отворено испитување со терапија со tenofovir disoproxil до 192. седмица. По 72. седмица, вирусолошката супресија беше одржана кај оние субјекти кои беа подложени на двојно-слепо испитување со терапија со tenofovir disoproxil следено со отворено испитување со терапија со tenofovir disoproxil (група tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) од субјектите во групата tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil имаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml на 192. седмица. Од субјектите кои примаа плацебо за време на периодот на двојно-слепо испитување, пропорцијата на субјектите со ниво на HBV DNA <400 броја/ml нагло се зголеми откако тие започнаа третман со отворено испитување со tenofovir disoproxil (група PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) од субјектите во групата PLB-tenofovir disoproxil имаа ниво на HBV DNA <400 броја/ml на 192. седмица. Пропорцијата на субјектите со нормализирање на нивото на ALT на 192. седмица во групата tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil беше 75,8% (25/33) од оние кои беа HBeAg позитивни на почетното ниво и 100,0% (2 од 2 субјекти) од оние кои беа HBeAg негативни на почетното ниво. Слични процентуални нивоа на субјектите во групите tenofovir



disoproxil-tenofovir disoproxil и PLB-tenofovir disoproxil (37,5% и 41,7%, засебно) беа регистрирани во однос на сероконверзијата према анти-HBe до 192. седмица.

Резиме на податоците за густината на минералната содржина на коските (BMD) од студијата GS-US-174-0115 е прикажано во табела 8.

Табела 8: Евалуација на густината на минералната содржина на коските на почетното ниво, на 72. и 192. седмица

	Почетно ниво		72. седмица		192. седмица	
	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil
Резултати за среден лумбал-но-спинален (SD) BMD Z ^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)
Резултати за средна лум-бално-спинална промена во однос на почетното ниво за BMD Z ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Резултати за средно телесно (SD) BMD Z ^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)
Резултати за средна промена на телесно (SD) во однос на почетното ниво на BMD Z ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Лумбално-спинален BMD со најмалку 6% намалување ^b	NA	NA	1,9% (1 суб-јект)	0%	3,8% (2 суб-јекти)	3,7% (2 суб-јекти)
Целосно телесно BMD со најмалку 6% намалување ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 суб-јект)
Средно % зголемување на лумбално-спинален BMD	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Средно % зголемување на	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

	Почетно ниво		72. седмица		192. седмица	
	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- Tenofovir disoproxil	PLB- Tenofovir disoproxil
целосен телесен BMD						

NA = не е применливо

^aBMD Z-резултатите не се подесени за висина и тежина

^bпримарен безбедносен краен момент до 72. седмица

Европската агенција за лекови го продолжи рокот за задолжителното доставување на резултатите од проучувањата со tenofovir disoproxil кај една или повеќе подгрупи на педијатриската популација за HIV и хроничен хепатитис В (за повеќе информации во врска со педијатриската употреба, види точка 4.2).

5.2 Фармакокинетички својства

Tenofovir disoproxil е пролек на естер растворлив во вода, којшто брзо се конвертира *in vivo* во tenofovir и формалдехид.

Tenofovir се конвертира интраклеточно во tenofovir monophosphate и во активната состојка, tenofovir diphosphate.

Апсорпција

По извршената орална апликација на tenofovir disoproxil кај пациенти инфицирани со HIV, tenofovir disoproxil брзо се апсорбираше и се конвертираше во tenofovir. Со апликација на повеќекратни дози на tenofovir disoproxil со оброк кај пациенти инфицирани со HIV, беа постигнати средни вредности на (%CV) tenofovir C_{max} , AUC и C_{min} од 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng·h/ml и 64,4 (39,4%) ng/ml, засебно. Максимални концентрации на tenofovir се регистрирани во серумот по еден час од дозирањето во состојба на гладно, како и по два часа кога се зема со храна. Оралната биорасположивост на tenofovir од tenofovir disoproxil кај пациентите на гладно беше отприлика 25%. Со апликација на tenofovir disoproxil со високо масна храна беше зголемена оралната биорасположивост, при што зголемувањето на AUC на tenofovir беше за отприлика 40%, а C_{max} за отприлика 14%. По првата доза на tenofovir disoproxil кај нахранети пациенти, средната вредност на C_{max} во серумот се движеше од 213 до 375 ng/ml. Меѓутоа, со апликација на tenofovir disoproxil со лесна храна не беше постигнато значајно влијание врз фармакокинетиката на tenofovir.

Дистрибуција

По извршената интравенска апликација, беше утврдено дека волуменот во рамнотежна состојба изнесува отприлика 800 ml/kg. По извршена орална апликација на tenofovir disoproxil, tenofovir се распределува на повеќето ткива, при што највисоки концентрации се присутни во бубрезите, црниот дроб и абдоминалните делови (предклинички испитувања). Протеинското врзување на tenofovir *in vitro* со протеинот од плазмата или серумот беше помало од 0,7 и 7,2%, засебно, во рамките на концентрација на tenofovir од 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформација

In vitro проучувањата покажаа дека ниту tenofovir disoproxil ниту tenofovir не се супстрати за ензимите CYP450. Исто така, при суштински повисоки концентрации (отприлика 300-кратно) од оние коишто се регистрирани *in vivo*, tenofovir не го инхибираше *in vitro* метаболизмот на лекот којшто беше посредуван од некоја од главните човечки изоформи на CYP450, коишто се инволвирани во биотрансформација на лекот (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, или CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil во концентрација од 100 µmol/l немаше никакво влијание врз било која изоформа на CYP450, освен за CYP1A1/2, каде што беше забележано мало (6%), но статистички значајно намалување на метаболизмот на супстратот CYP1A1/2. Врз основа на овие податоци, не постои веројатност да настанат клинички значајни интеракции во коишто tenofovir disoproxil и лековите би биле метаболизирани од страна на CYP450.

Елиминација

Tenofovir првенствено се излачува преку бубрезите, и тоа и преку системот за филтрација и преку активниот тубуларен транспортен систем, при што отприлика 70-80% од дозата се излачува непроменета во урината по интравенската апликација. Утврдено е дека вкупниот клиренс изнесува околу 230 ml/h/kg (отприлика 300 ml/min). Бубрежниот клиренс се проценува на отприлика 160 ml/h/kg (отприлика 210 ml/min), што е повеќе од стапката на гломеруларна филтрација. Тоа индицира дека активното тубуларно излачување е важен дел од елиминацијата на tenofovir. По извршената орална апликација, терминалниот полуживот на tenofovir изнесува отприлика 12 до 18 часа.

Со проучувањата беше утврдено дека патеката на активно тубуларно излачување е инфлукс во проксималната клетка на тубулата од страна на хуманите органски анјонски транспортери (hOAT) 1 и 3 и ефлукс во урината од страна на протеинот 4 којшто е резистентен на повеќе лекови (MRP 4).



Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на tenofovir е независна од дозата на tenofovir disoproxil во рамките на дозажната област од 75 до 600 mg и не беше засегната од повтореното дозирање на било кое дозажно ниво.

Возраст

Фармакокинетички проучувања кај повозрасната популација (на возраст над 65 години) досега не се извршени.

Пол

Врз основа на скромните податоци за фармакокинетиката на tenofovir кај жени, се смета дека нема поголемо влијание врз жените.

Етничка специфичност

Досега не се извршени наменски проучувања на фармакокинетиката кај различни етнички групи.

Педијатриска популација

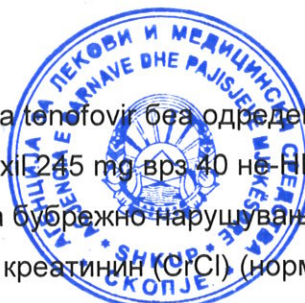
HIV-1: Извршено е испитување на фармакокинетиката на tenofovir во мирна состојба кај 8 млади пациенти инфицирани со HIV-1 (на возраст од 12 до <18 години) со телесна тежина од ≥ 35 kg. Средните вредности ($\pm$ SD) за C_{max} и AUC_{tau} се $0,38 \pm 0,13$ mg/ml и $3,39 \pm 1,22$ mg·h/ml, засебно. Нивото на изложеност на tenofovir коешто беше постигнато кај младите пациенти кои примаа орални дневни дози на tenofovir disoproxil 245 mg, беше слично на она коешто беше постигнато кај млади лица кои примале дози на tenofovir disoproxil 245 mg еднаш на ден.

Хроничен хепатитис В: Изложеноста на tenofovir во мирна состојба кај млади пациенти инфицирани со HBV (на возраст од 12 до <18 години), кои примаа орална дневна доза на tenofovir disoproxil 245 mg беше слична на нивото на изложеност постигнато кај возрасни кои примаа дози на tenofovir disoproxil 245 mg еднаш на ден.

Фармакокинетички проучувања на tenofovir disoproxil 245 mg таблети не се вршени кај деца на возраст под 12 години или со бубрежни нарушувања.

Бубрежни нарушувања

Фармакокинетичките параметри на tenofovir беа одредени по извршената апликација на единечна доза на tenofovir disoproxil 245 mg врз 40 не-HIV, не-HBV инфицирани возрасни пациенти со променливи нивоа на бубрежно нарушување, дефинирани според стандардното ниво на клиренс на креатинин (CrCl) (нормална бубрежна функција кога



CrCl >80 ml/min; благо кога CrCl = 50-79 ml/min; умерено кога CrCl = 30-49 ml/min и сериозно кога CrCl = 10-29 ml/min). Споредено со пациенти со нормална бубрежна функција, средната (%CV) изложеност на tenofovir беше зголемена од 2,185 (12%) ng·h/ml кај субјекти со CrCl >80 ml/min до засебно 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml и 15,985 (45%) ng·h/ml кај пациенти со благо, умерено и сериозно бубрежно нарушување. Препораките за дозирање кај пациенти со бубрежно нарушување, со зголемен интервал на дозирање, се очекува да резултираат во повисоки врвни вредности на концентрации на плазма и пониски нивоа на C_{min} кај пациентите со бубрежно нарушување, во споредба со пациентите кои имаат нормална бубрежна функција. Клиничките импликации од ова се непознати.

Кај пациенти со бубрежно нарушување во крајна фаза (ESRD) (CrCl <10 ml/min) за кои е потребна хемодијализа, концентрациите на tenofovir помеѓу дијализата суштински се зголемија во текот на 48 часа, при што беше постигната средна вредност на C_{max} од 1,032 ng/ml и средна вредност на AUC_{0-48h} од 42,857 ng·h/ml.

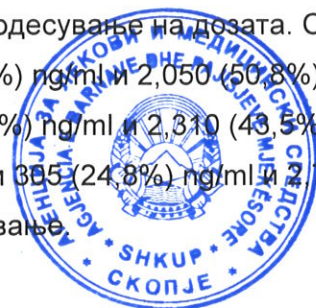
Се препорачува дозажниот интервал за tenofovir disoproxil 245 mg да се модифицира кај возрасни пациенти со клиренс на креатинин <50 ml/min или кај пациенти кои веќе имаат ESRD и за кои е потребна дијализа (види точка 4.2).

Фармакокинетиката на tenofovir кај пациенти кои не се подложени на хемодијализа и со клиренс на креатинин <10 ml/min, како и кај пациенти со ESRD кои се подложени на перитонеална или други форми на дијализа, не е проучена.

Фармакокинетиката на tenofovir кај педијатриски пациенти со бубрежно нарушување не е проучена. Не постојат податоци за донесување на препораки за дозирање (види точки 4.2 и 4.4).

Хепатално нарушување

Единечна доза на 245 mg tenofovir disoproxil беше аплицирана на не-HIV, не-HBV инфицирани возрасни пациенти со променливи нивоа на хепатално нарушување, дефинирани според класификацијата Child-Pugh-Turcotte (CPT). Фармакокинетиката на tenofovir не беше суштински изменета кај субјектите со хепатално нарушување, што сугерираше дека кај овие субјекти не е потребно подесување на дозата. Средната вредност на tenofovir C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ беше 223 (34,8%) ng/ml и 2,050 (50,8%) ng·h/ml, засебно, кај нормални субјекти, наспроти 289 (46,0%) ng/ml и 2,310 (43,5%) ng·h/ml кај субјекти со умерено хепатално нарушување, како и 305 (24,8%) ng/ml и 2,740 (44,0%) ng·h/ml кај субјекти со сериозно хепатално нарушување.



Интраклеточни фармакокинетички карактеристики

Кај непролиферирачки хумани мононуклеарни клетки (PBMCs) на периферниот крвен систем, беше утврдено дека полуживотот на *tenofovir diphosphate* изнесува отприлика 50 часа, додека полуживотот на PBMCs стимулирани со фитохемаглутинин изнесува отприлика 10 часа.

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Предклиничките испитувања за безбедносна фармакологија не покажуваат некоја посебна опасност за човекот. Наодите од испитувањето на токсичноста од повторени дози кај стаорци, кучиња и мајмуни, кои биле поставени на нивоа на изложеност повисоки од или еднакви на нивоата на клиничка изложеност и со можна релевантност за клиничка употреба покажуваат токсичност на бубрезите и на коските и намалување на концентрацијата на серум фосфат. Токсичноста на коските беше дијагностицирана како остеомапација (кај мајмуни) и намалена густина на минерали во коските (BMD) (стаорци и кучиња). Имаше појава на токсичност на коските кај млади возрасни стаорци и кучиња во услови на изложеност ≥ 5 -кратно во однос на изложеноста на педијатриските или возрасните пациенти; токсичност на коските настанува кај млади инфицирани мајмуни на мошне високо ниво на изложеност, по извршено субкутано дозирање (≥ 40 -кратно од изложеноста на пациентите). Наодите од проучувањата кај стаорци и мајмуни индицираат дека постои намалување, коешто се должи на супстанцијата, на интестиналната апсорпција на фосфатот со потенцијално секундарно намалување на BMD.

Проучувањата на генотоксичноста покажуваат позитивни резултати во *in vitro* анализата на лимфома кај глушец, еквивокални резултати кај една од врстите коишто се користат во „Ames“-овиот тест, како и неделни позитивни резултати од „UDS“ тестот кај примарните хепатоцити на стаорец. Меѓутоа, тој беше негативен во *in vivo* анализата на микронуклеусот на коскената срцевина кај глушец.

Проучувањата на оралната карциногеност кај стаорци и глувци покажаа само ниско ниво на инциденца на дуоденални тумори кај глувци, при екстремно висока доза. Не постои веројатност овие тумори да бидат релевантни за човекот.

Проучувањата на репродуктивноста кај стаорци и зајци не покажа влијание во однос на спарувањето, плодноста, бременоста или феталните параметри. Меѓутоа, *tenofovir disoproxil* го намали индексот на преживување и тежината на младенчињата во



проучувањата на пери-постнаталната токсичност, при апликација на токсични дози кај мајката.

Активната супстанција *tenofovir disoproxil* и нејзините главни производи од трансформацијата се перзистентни во животната средина.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Микрокристална целулоза

Лактозен монохидрат

Хидроксипропилцелулоза, слабо супституирана

Силика, колоиден безводен раствор

Магнезиум стеарат

Филмска облога

Хипромелоза

Лактозен монохидрат

Титан диоксид (E171)

Триацетин

Индиго кармин алуминиум пигмент (E132)

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години.

По првото отворање: да се употреби во рок од 90 дена.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да не се чува на температура повисока од 25°C. Да се чува во оригиналниот контејнер за да се заштити од светлина и од влага.

6.5 Вид и содржина на контејнерот

Шише од полиетилен со висока густина (HDPE), затворан од полипропилен (PP) наменет за заштита за деца, и заштитна алуминиумска обвивка, како и десикант (силика гел).

Достапни се следните големини на пакување: 1 x 30 филм-обложени таблети



6.6 Посебни мерки за исфрлање

Неупотребениот лек или отпаден материјал треба да се исфрли согласно локалните законски регулативи.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Македонијалек доо

Ул.Боца Иванова 1, 1000 Скопје

Р.Македонија

8 БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-251/4

**9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ /
ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

22.07.2019 година

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

јануари 2021



