

Up

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Viread 245 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 245 mg tenofovir disoproxil (во форма на fumarate).

Екципиент со познат ефект

Секоја филм-обложена таблета содржи 164 mg лактоза (како монохидрат).

За целиот список со ексципиенти, видете го дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Светло сини, во форма на бадем, филм-обложени таблети, со димензии 16.8 mm x 10.3 mm, со следните ознаки втиснати на едната страна „GILEAD” и „4331”, а на другата страна „300”.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Инфекција со HIV-1

Во комбинација со останатите антиретровирусни препарати, Viread 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за терапија на HIV-1 заразени возрасни лица.

Кај возрасни, доказот за придобивките од Viread кај HIV-1 инфекцијата се базира врз основа на резултатите добиени од студија спроведена кај пациенти кои никогаш не користеле антиретровирусна терапија и во која биле вклучени и пациенти со висока концентрација на HIV-1 во плазма ($> 100,000$ вирусни копии/ml), како и студии во кои Viread се употребувал како додаток на стабилна базична терапија (најмногу на тројната терапија) кај пациенти претходно третирани со антиретровирусна терапија кои покажале рана вирусна неуспешност ($< 10,000$ вирусни копии/ml, а повеќето пациенти имале $< 5,000$ вирусни копии/ml).

Viread 245 mg филм-обложени таблети исто така се индицирани за третман на HIV-1 инфицирани адолесценти, со NRTI резистентност или токсичност кои спречуваат употреба на агенти од прв ред, на возраст од 12 до < 18 години.

Изборот на Viread за третман на пациенти со HIV-1 инфекција кои претходно користеле антиретровирусна терапија треба да се базира врз тестирањето на вирусната



резистенција кај секоја личност и/или врз сознанијата од претходниот третман кај пациентите.

Хепатит Б инфекција

Viread 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за третман на хроничен хепатит Б кај возрасни луѓе со:

- компензирана хепатална болест со докази за активна вирусна репликација, постојано зголемено ниво на серумска аланин трансфераза (ALT) и хистолошки наод на активна инфламација и/или фиброза (видете дел 5.1).
- постоење доказ за вирус на хепатит Б резистентен на lamivudine (видете ги деловите 4.8 и 5.1).
- декомпензирана хепатална болест (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1).

Viread 245 mg филм-обложени таблети се индицирани за третман на хроничен хепатит Б кај адолесценти на возраст од 12 до <18 години, со:

- компензирана хепатална болест и доказ за имуно активно заболување, т.е. активна вирусна репликација, континуирано покачени нивоа на серумот ALT и хистолошки доказ за активно воспаление и/или фиброза (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на администрација

Терапијата треба да биде иницирана од доктор кој има искуство во третирање на HIV инфекција и/или третман на хроничен хепатит Б.

Дозирање

Постари лица

Препорачана доза на Viread за третман на HIV или за третман на хепатит Б е 245 mg. (една таблета) еднаш дневно земена перорално заедно со храна.

Хроничен хепатит Б

Оптималната должина на третманот е непозната. Прекин на третманот треба да се земе предвид при следното:

- Кај HBeAg позитивни пациент без цироза, третманот треба да се дава најмалку 6-12 месеци откако ќе се потврди HBe сероконверзијата (исчезнување на HBeAg и HBV DNA со детекција на анти-HBe антитела) или сè додека не настане HBs сероконверзија или ако постои загуба на ефикасноста на лекот (видете дел 4.4). По прекилот на терапијата, нивото на серумската ALT и HBV DNA треба да се следат редовно за да се открие какво било задоцнето вирусно враќање на болеста.
- Кај пациенти без цироза кои се HBeAg негативни, третманот треба да се дава барем додека не се појави HBs сероконверзија или доколку се појават докази дека ефикасноста на лекот е изгубена. Со продолжен третман од над 2 години, се препорачува редовна проценка за да се потврди дали е во ред да се продолжи со одбраната терапија кај овој пациент.



Педијатриска популација

HIV-1: Кај адолесценти на возраст од 12 до <18 години и со тежина од најмалку 35 kg, препорачаната доза на Viread е 245 mg (една таблета) на ден, која се зема со храна (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate кај деца помлади од 2 години инфицирани со HIV-1 не е утврдена. Нема достапни податоци.

Хроничен хепатит Б: Кај адолесценти на возраст од 12 до <18 години и со тежина од најмалку 35 kg, препорачаната доза на Viread е 245 mg (една таблета) на ден, која се зема со храна (видете ги деловите 4.8 и 5.1). Оптималното времетраење на третманот моментално не е познато.

Безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate кај деца на возраст од 2 до <12 години инфицирани со хепатит Б или коишто тежат <35 kg не е утврдена. Нема достапни податоци.

Пропуштена доза

Доколку пациентот пропушти доза на Viread во рок од 12 часа од периодот кога вообичаено ја зема, пациентот треба да земе Viread со храна колку што е можно поскоро и да продолжи со вообичаениот распоред на терапија. Доколку пациентот пропушти доза на Viread во рок подолг од 12 часа и се наближува времето на неговата следна доза, пациентот не треба да ја земе пропуштената доза, туку едноставно треба да продолжи со вообичаениот распоред на терапија.

Доколку пациентот повраќа во рок од 1 час од земање на Viread, треба да земе уште една таблета. Доколку пациентот повраќа по повеќе од 1 час од земањето на Viread, не мора да земе уште една доза.

Посебни популации

Стари лица

Не постојат податоци врз основа на кои може да се направи препорака за дозирање кај лица над 65-годишна возраст (видете дел 4.4)

Бубрежно оштетување

Tenofovir се елиминира преку бубрежна екскреција и пациенти кои имаат бубрежна дисфункција се повеќе изложени на tenofovir.

Возрасни лица

Постојат ограничен број на податоци за безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate кај возрасни пациенти со умерено и тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 50 ml/min). Не постојат доволно обработени податоци за безбедна употреба кај пациенти со лесно бубрежно заболување (креатинин клиренс < 50-80 ml/min). Затоа, кај пациенти со бубрежно нарушување, tenofovir disoproxil fumarate треба да се употребува само ако потенцијалната корист од терапијата е поголема од потенцијалниот ризик. Се препорачува приспособување на интервалот на дозирање кај пациенти со креатинин клиренс < 50 ml/min, вклучително пациенти на хемодијализа.



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

Ограничениот број на податоци од клиничките студии поддржуваат доза од 245 mg tenofovir disoproxil (како fumarate) еднаш дневно кај пациенти со лесно бубрежно нарушување.

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

Врз основа на фармакокинетичките податоци од моделирањето на поединечната доза кај субјекти што биле HIV негативни или HBV негативни и имале различен степен на бубрежно нарушување, вклучувајќи го и крајниот стадиум на бубрежна болест којшто бара хемодијализа, може да се употребува 245 mg. tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) на секои 48 часа, но сето ова не е потврдено со клинички студии. Затоа, треба да се следат клиничкиот одговор на третманот и бубрежната функција кај овие пациенти (видете дел 4.4 и 5.2).

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

Соодветно приспособување на дозата не може да се оствари заради недостаток на алтернативни јачини на таблетите и затоа употребата кај овие пациенти не се препорачува. Доколку не постои алтернативен третман, може да се употребат пролонгирани интервали на дозирање користејќи ги филм-обложените таблети од 245 mg како што е наведено:

Тешко бубрежно нарушување: 245 mg tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) може да се користи на секои 72-96 часа (дозирање двапати седмично).

Пациенти на хемодијализа: 245 mg tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) може да се даде на секои 7 дена по завршувањето на сесијата на хемодијализа*.

Овие приспособувања на интервалот на дозите не се потврдени во клинички студии. Симулациите покажуваат дека продолжениот интервал на дозирање со користење на Viread 245 mg филм-обложени таблети не е оптимален и може да доведе до зголемена токсичност и можен несоодветен тераписки одговор. Затоа, клиничкиот одговор на третманот и бубрежната функција треба внимателно да се следат (видете дел 4.4 и 5.2).

* Општо земено, дозирање еднаш неделно доколку предвидуваме три сесии на хемодијализа неделно, секоја со приближно траење од 4 часа, или по 12 часа кумулативна хемодијализа.

Не постојат препораки за дозирање кај пациенти што не се на хемодијализа со креатинин клиренс < 10 ml/min.

Педијатриска популација

Употребата на tenofovir disoproxil fumarate не се препорачува кај деца со оштетување на бубрезите (видете дел 4.4).

Црнодробно оштетување

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со црнодробно нарушување (видете дел 4.4 и 5.2).



Ако администрирањето на Viread е прекинато кај пациенти со хроничен хепатит Б со или без истовремена инфекција со HIV, овие пациенти треба да се следат заради можното влошување на хепатитот (видете дел 4.4).

Начин на администрирање

Таблетите Viread треба да се земаат еднаш дневно, орално со храна.

Во исклучителни околности, кај пациенти кои имаат тешкотии со голтањето, Viread 245 mg филм-обложени таблети може да се администрира по растворување на таблетата во најмалку 100 ml вода, сок од портокал или сок од грејпфрут.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната компонента или на помошните состојки наведени во дел 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост

Општо

На сите пациенти заразени со HBV треба да им се понуди тестирање за антитела против HIV пред да се започне со терапијата со tenofovir disoproxil fumarate (видете подолу *Истовремена инфекција со HIV-1 и хепатит Б*).

HIV -1

Додека ефективната вирусна супресија со антиретровирусна терапија докажала дека значително го намалува ризикот од сексуално пренесување, останатиот ризик не може да биде исклучен. Треба да се преземат мерки на претпазливост за спречување на пренесување во согласност со националните упатства.

Хроничен хепатит Б

Пациентите мора да се информираат дека не е докажано дека tenofovir disoproxil fumarate го спречува пренесувањето на HBV преку сексуален контакт или преку заразна крв. Мора да се продолжи со користење на соодветни мерки за заштита.

Истовремена администрација со други медицински производи

- Viread не треба истовремено да се употребува со други медицински производи што содржат tenofovir disoproxil fumarate или tenofovir alafenamide.
- Viread не треба истовремено да се употребува со adefovir dipivoxil.
- Не се препорачува истовремена администрација на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine. Истовремената администрација на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine резултира со 40-60% зголемување на системското изложување на didanosine што може да го зголеми ризикот од несакани реакции поврзани со didanosine (видете дел 4.5). Пријавени се ретки, понекогаш фатални случаи на панкреатит и лактоацидоза. Заедничката употреба на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine во доза од 400 mg. на ден е поврзана со значајно намалување на бројот на CD4 клетките, што најверојатно се должи на интраклеточната интеракција која што го зголемува фосфорилизираниот (т.е. активен) didanosine. Намалената доза од 250 mg didanosine даден заедно со tenofovir disoproxil fumarate е поврзана со наоди за висок степен на неуспешност на



антриретровирусна терапија кај неколку тестирани комбинации за терапија на HIV-1 инфекцијата.

Тројна терапија со нуклеозиди/нуклеотиди

Има податоци за висок степен на неуспешност на терапијата и појава на резистенција во раниот стадиум кај HIV пациенти кога tenofovir disoproxil fumarate се комбинира со lamivudine и abacavir, како и со lamivudine и didanosine при еднодневно дозирање.

Дејства врз бубрезите и коските кај возрасна популација

Дејство врз бубрези

Tenofovir главно се елиминира преку бубрезите. Ренална слабост, ренално нарушување, зголемен креатинин, хипофосфатемија и проксимална тубулопатија (вклучувајќи го синдромот на Фанкони) се забележани при употребата на tenofovir disoproxil fumarate во клиничката пракса (видете дел 4.8).

Следење на бубрезите

Пред да се започне со терапијата со tenofovir disoproxil fumarate, се препорачува да се пресмета креатинин клиренс кај сите пациенти, а реналната функција (креатинин клиренс и серумски фосфат) треба да се следи по 2 до 4 недели од лекувањето, по три месеци од лекувањето и секои три до шест месеци потоа кај пациенти без фактори на ризик за бубрезите. Кај пациенти кај кои постои ризик за ренално влошување, потребно е почесто следење на реналната функција.

Контрола на функцијата на бубрезите:

Ако серумскиот фосфатот е $< 1.5 \text{ mg/dl}$ (0.48 mmol/l) или креатин клиренсот се намалат до $< 50 \text{ ml/min}$ кај секој возрасен пациент што зема tenofovir disoproxil fumarate, реналната функција треба да се провери одново за една седмица, вклучувајќи ги и испитувањата на гликоза и калиум во крвта и концентрациите на гликоза во урина (видете дел 4.8, проксимална тубулопатија). Треба да се земе предвид прекинување на терапијата со tenofovir disoproxil fumarate кај возрасни пациенти кај кои што креатинин клиренсот се намалил до $< 50 \text{ ml/min}$ или серум фосфатот се намалил до $< 1.0 \text{ mg/dl}$ (0.32 mmol/l). Прекинот на лекувањето со tenofovir disoproxil fumarate исто така треба да се земе предвид во случај на прогресивно опаѓање на реналната функција кога не е идентификувана некоја друга причина.

Истовремена администрација и ризик од ренална токсичност

Употребата на tenofovir disoproxil fumarate треба да се избегнува при истовремена или неодамнешна употреба на нефротоксични медицински производи (на пр. аминогликозиди, amphotericin B, foskarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir или interleukine 2). Доколку истовремената употреба на tenofovir disoproxil fumarate и нефротоксичните препарати е неизбежна, реналната функција треба да се следи секоја седмица.

Случаи на акутно бубрежно откажување по иницирање на висока доза на многукратни нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID) се прикажале кај пациенти кои биле лекувани со tenofovir disoproxil fumarate и со фактори на ризик на нарушена бубрежна функција. Ако tenofovir disoproxil fumarate е истовремено администриран со NSAID, бубрежната функција треба соодветно да се надгледува.



Повисок ризик на бубрежно нарушување се прикажал кај пациенти кои добивале tenofovir disoproxil fumarate во комбинација со инхибитор на протеазата засилен со ritonavir или cobicistat. Потребно е темелно надгледување на бубрежната функција кај овие пациенти (види дел 4.5). Кај пациентите со фактори за бубрежен ризик, истовремената администрација на tenofovir disoproxil fumarate засилен со инхибитор на протеаза треба внимателно да се процени.

Tenofovir disoproxil fumarate не е клинички проценет кај пациенти кои земаат медицински производи, кои се излачуваат по истиот ренален пат, вклучувајќи ги и транспортните протеини за хуман органски анјон транспортери (hOAT) 1 и 3 или MRP 4 (на пр. cidofovir, познат нефротоксичен медицински производ). Овие ренални транспортни протеини може да бидат одговорни за тубуларната секреција и делумно за реналната елиминација на tenofovir и cidofovir. Последователно, фармакокинетиката на овие медицински производи кои се излачуваат преку истиот ренален пат, вклучувајќи ги и транспортните протеини hOAT1 и 3 или MRP 4, може да се модифицира ако се администрираат истовремено. Освен ако е навистина неопходно, истовремената употреба на овие медицински производи кои се излачуваат преку истиот ренален пат, не се препорачува. Но, доколку таква употреба е неизбежна, реналната функција треба да се следи еднаш неделно (видете дел 4.5).

Ренално оштетување

Реналната безбедност со tenofovir disoproxil fumarate е проучувана само до ограничен степен кај возрасни пациенти со нарушена ренална функција (креатинин клиренс < 80 ml/ min).

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

Постојат ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate кај пациенти со нарушена ренална функција. Заради тоа, tenofovir disoproxil fumarate треба да се користи само ако потенцијалната корист од терапијата е поголема од потенцијалниот ризик. Кај пациенти со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс < 30 ml/ min) и кај пациенти кај кои е потребна хемодијализа, не се препорачува употреба на tenofovir. Доколку не постои алтернативна терапија, интервалот на дозирање треба да се прилагоди, а реналната функција треба внимателно да се следи (видете дел 4.2 и 5.2).

Влијание врз коските

Кај ХИВ инфицирани пациенти, во 144-неделна контролирана клиничка студија која ги споредуваше tenofovir disoproxil fumarate со stavudine во комбинација со lamivudine и efavirenz кај возрасни пациенти кои не користеле антиретровирусна терапија претходно, забележано е мало намалување на минералната густина на коските (BMD) на колкот и р'бетниот столб во двете терапевтски групи. Намалувањето на коскената минерална густина (BMD) во р'бетниот столб и промените на основните вредности на коскените биомаркери беа значајно поголеми во терапевтската група на tenofovir disoproxil fumarate на крајот на 144 седмица. Намалувањето на густината на коскената минерална маса (BMD) во колкот е значајно поголема во оваа терапевтска група до 96-та седмица. И покрај ова, не постоеше зголемен ризик од фрактури или доказ за клинички релевантни абнормалности на коските по 144-та седмица.



Во други студии (идни и вкрстени), најизразените намалувања кај BMD се забележаа кај пациенти лекувани со tenofovir disoproxil fumarate како дел од режимот што содржеше зајакнат инхибитор на протеаза. Треба да се земат предвид алтернативни режими на третман кај пациенти со остеопороза кај кои постои голем ризик од фрактури.

Абнормалностите на коските (кои ретко доведуваат до фрактури) може да бидат поврзани со проксимална ренална тубулопатија (видете дел 4.8).

Ако постои сомневање или наод дека постојат абнормалности на коските треба да се изврши соодветна консултација.

Дејства врз бубрези и коски кај педијатриска популација:

Постојат несигурни податоци поврзани со долготрајните дејства на токсичност врз коските и бубрезите. Покрај тоа, реверзибилноста на реналната токсичност не може целосно да се потврди. Поради тоа, се препорачува мултидисциплинарен пристап за соодветно да се оцени балансот на придобивките и ризиците од терапијата врз основа на секој случај засебно, да се донесе одлука за соодветно следење за време на терапијата (вклучително и одлука за прекин на терапијата) и да се земе предвид потреба од дополнителна терапија.

Дејства врз бубрези

Негативни дејства врз бубрезите конзистентни со проксимална ренална тубулопатија се пријавени кај педијатриски пациенти со HIV-1 на возраст од 2 до < 12 години во клиничката студија GS-US-104-0352 (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Следење на реналната функција

Реналната функција (креатинин клиренс и серум фосфат) треба да се процени пред терапијата и да се следи за време на терапијата како кај возрасните пациенти (видете погоре).

Контрола на реналната функција

Ако се потврди дека вредноста на серум фосфатот е $< 3.0 \text{ mg/dl}$ (0.96 mmol/l) кај кој било педијатриски пациент кој прима tenofovir disoproxil fumarate, реналната функција треба одново да се процени во рок од една седмица, вклучително и да се измери гликозата во крвта, концентрациите на калиум и уринарна гликоза (видете дел 4.8, проксимална тубулопатија). Доколку постои сомнеж или се откријат ренални абнормалности, тогаш треба да се консултира нефролог за да се размисли за прекин на терапијата со tenofovir disoproxil fumarate. Прекилот на лекувањето со tenofovir disoproxil fumarate исто така треба да се земе предвид во случај на прогресивно опаѓање на реналната функција кога не е идентификувана некоја друга причина.

Истовремена администрација и ризик од ренална токсичност

Исти препораки како кај возрасните пациенти (видете погоре).

Ренално оштетување

Употребата на tenofovir disoproxil fumarate не се препорачува кај педијатриски пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2). Tenofovir disoproxil fumarate не треба да се иницира кај педијатриски пациенти со ренално оштетување и треба да се



прекине кај пациенти кои развиваат ренално оштетување за време на терапијата со tenofovir disoproxil fumarate.

Ефекти врз коските

Viread може да предизвика намалување на минералната густина на коските. Ефектите од промените предизвикани од tenofovir disoproxil fumarate на минералната густина на коските на состојбата на коските во иднина и ризикот за идни фрактури се засега непознати (видете дел 5.1).

Ако се откријат абнормалности во коските или постои сомневање за такво нешто кај педијатриски пациенти, треба да се изврши консултација со ендокринолог и/или нефролог.

Хепатални заболувања

Податоците за безбедноста и ефикасноста кај пациенти со транспланти на црниот дроб се многу ограничени.

Постојат ограничен број на податоци за безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate кај пациенти заразени со HBV со декомпензирана хепатална болест и кои имаат Child-Pugh-Turcotte (CBT) резултат >9. Овие пациенти може да имаат повисок ризик да развијат сериозни хепатални или бубрежни несакани дејства. Затоа, кај овие пациенти, хепатобилијарните и бубрежни параметри треба внимателно да се следат.

Влошување на хепатитот

Флуктуации во тек на третманот: спонтани влошувања на хроничниот хепатит Б се релативно чести и се карактеризираат со привремен пораст на серумскиот ALT. По започнувањето на антивирусната терапија, серумскиот ALT може да се покачи кај некои пациенти (видете го делот 4.8). Кај пациенти со компензирана хепатална болест, овие покачувања во серумскиот ALT главно не се придружени со пораст на концентрацијата на серумскиот билирубин или хепатална декомпензација. Пациентите со цироза може да имаат повисок ризик за хепатална декомпензација по влошувањето на хепатитот и затоа треба да се следи внимателно за време на терапијата.

Флуктуации по прекин на третманот: акутна егзацербација на хепатитот е забележана и кај пациенти кои ја прекинале терапијата за хепатит Б. Егзацербациите по третманот обично се поврзани со пораст на HBV DNK и кај повеќето е само-лимитирачки. Сепак, забележани се и тешки егзацербации вклучувајќи и фатален исход. Хепаталната функција треба да се следи во редовни интервали вклучувајќи клинички и лабораториски контроли најмалку во тек на 6 месеци по прекинот на терапијата за хепатит Б. Доколку е потребно, може да се повтори терапијата за хепатит Б. Кај пациенти со напредна хепатална болест или цироза, не се препорачува прекин на третманот бидејќи влошувањето на хепатитот по терапијата може да доведе до хепатална декомпензација.

Егзацербации на хепаталната болест се особено сериозни и понекогаш фатални кај пациенти со декомпензирана хепатална болест.

Истовремена инфекција со хепатит Ц или Д: нема податоци за ефикасноста на тенофовир кај пациенти истовремено инфицирани со хепатит Ц или Д вирус.



Истовремена инфекција со HIV-1 и хепатит Б: заради ризикот од развој на HIV резистенција, tenofovir disoproxil fumarate треба да се користи само како дел од соодветен антиретровирусен комбиниран режим кај пациенти истовремено инфицирани HIV/HBV. Пациенти со претходна хепатална дисфункција, вклучувајќи го и хроничниот активен хепатит, имаат зголемена зачестеност на абнормалности на хепаталната функција за време на CART и треба да се следат според стандардна процедура. Доколку постојат докази дека хепаталното заболување кај овие пациенти се влошува, треба да се земе предвид привремен или потполн прекин на терапијата. Сепак, треба да се потенцира дека покачувањата на ALT можат да бидат дел од клиренс на HBV во текот на терапијата со tenofovir, видете погоре *Влошувања на хепатитот*.

Употреба со одредени антивирални агенси за вирусот на хепатит Ц

Заедничката администрација на tenofovir disoproxil fumarate со ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir/velpatasvir покажа зголемување на концентрациите на tenofovir во плазмата, особено кога се користи заедно со режим за HIV којшто содржи tenofovir disoproxil fumarate и фармакокинетски засилувач (ritonavir или cobicistat). Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate заедно со ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir/velpatasvir и фармакокинетски засилувач не е одредена. Можните ризици и придобивки поврзани со заедничката администрација на ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir/velpatasvir со tenofovir disoproxil fumarate дадени заедно со засилен инхибитор на протеаза за HIV (на пр. atazanavir или darunavir) треба да се земат предвид, особено кај пациенти со зголемен ризик од ренална дисфункција. Пациентите кои примаат ledipasvir/sofosbuvir или sofosbuvir/velpatasvir заедно со tenofovir disoproxil fumarate и засилен инхибитор на протеаза за HIV треба да се следат за несакани дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate.

Тежина и метаболички параметри

Во текот на антиретровирусна терапија може да дојде до зголемување на тежината и на нивоата на липиди и гликоза во крвта. . Таквите промени може делумно да се поврзани со контролата на болеста и начинот на живот. За липидите, во некои случаи постојат докази за влијание од лекувањето, додека за зголемувањето на тежината нема цврсти докази што го поврзуваат истото со некакво одредено лекување. За следење на липидите и гликозата во крвта се упатува на воспоставените упатства за лекување HIV. Нарушувањата на липидите треба да се третираат така како што е клинички соодветно.

Митохондријална дисфункција по изложеност *ин утеро*

Нуклеоз(т)идните аналогии може да влијаат на митохондријалната функција до различен степен, што е најмногу изразено со stavudine, didanosine и zidovudine. Постојат извештаи за митохондријална дисфункција кај HIV- негативни новороденчиња кои биле изложени *ин утеро* и/или постнатално на нуклеозидни аналогии; овие претежно се однесуваат на лекување со режими коишто содржат zidovudine. Забележаните главни несакани реакции што се пријавени се хематолошки нарушувања (анемија, неутропенија,) и метаболни пореметувања (хиперлактемија, хиперлипидемија). Овие ефекти често се минливи. Ретко се забележани и некои невролошки нарушувања со доцен почеток (хипертонија, конвулзии, абнормално однесување). Сè уште не е познато дали таквите невролошки нарушувања се привремени или постојани. Овие намери треба да се земат предвид за секое дете изложено *ин утеро* на нуклеоз(т)идните аналогии, којшто постојат тешки клинички наоди од непозната етиологија, особено невролошки.



наоди. Овие податоци не влијаат на сегашните национални препораки за користење на антиретровирусна терапија кај бремени жени за превенција од вертикалниот пренос на HIV.

Синдром на имуна реактивација:

Кај HIV инфицирани пациенти со тешка имунолошка дефициенција во периодот на воведување на CART, може да се појави воспалителна реакција на асимптоматските или резидуални опортунистички патогени и да предизвика сериозни клинички состојби или влошување на симптомите. Типично, вакви реакции се забележани во првите неколку недели или месеци од започнувањето со CART. Релевантни примери се цитомегаловирусен ретинитис, генерализирани и/или фокални инфекции со *Mycobacterium* и пневмонија предизвикана од *Pneumocystis jirovecii*. Сите воспалителни симптоми треба да се евалуираат и да се даде терапија кога е тоа неопходно.

Пријавени се и автоимуни нарушувања (какво што е Гравесовото заболување) во услови на имуна реактивација; меѓутоа, пријавеното време на почеток е поваријабилно и овие настани можат да се појават по многу месеци од започнувањето со третманот.

Остеонекроза

И покрај тоа што етиологијата се смета дека има повеќе фактори (вклучувајќи употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тешка имуносупресија, повисок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза особено се забележани кај пациенти со напредна HIV-болест и/или долготрајна изложеност на CART. Пациентите треба да се посоветуваат да побараат медицински совет доколку имаат непријатност и болки во зглобовите, вкочанетост на зглобовите или потешкотии при движењето.

Постари лица:

Tenofovir disoproxil fumarate не е проучуван кај пациенти постари од 65 години. Кај постарите пациенти постои поголема веројатност од појава на намалена ренална функција. Заради тоа, потребно е да се обрне посебно внимание кога се третираат постари пациенти со tenofovir disoproxil fumarate.

Viread 245 mg филм-обложени таблети содржат лактоза монохидрат. Според тоа, пациентите кои имаат наследни проблеми поврзани со нетолерантност кон галактоза, Лап-дефициенција на лактоза или лоша апсорпција на глукоза-галактоза, не треба да го користат овој медицински производ.

4.5 Интеракции со други медицински производи и останати форми на интеракција

Спроведени се проучувања за интеракција само кај возрасни.

Врз основа на резултатите добиени од *ин vitro* испитувањата и познавањето на патот на елиминација на tenofovir, потенцијалот за интеракции со посредство на CYP 450 коишто би го вклучиле tenofovir со останатите медицински производи е низок.

Истовремена употреба не се препорачува

Viread не треба истовремено да се употребува со кои било медицински производи што содржат tenofovir disoproxil fumarate или tenofovir alafenamide.



Viread не треба да се употребува истовремено со adefovir dipivoxil.

Didanosine

Не се препорачува заедничка употреба на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine (видете дел 4.4 и Табела 1).

Медицински производи кои се елиминираат по ренален пат

Бидејќи tenofovir примарно се елиминира преку бубрезите, истовремената администрација на tenofovir disoproxil fumarate со медицински производи кои ја намалуваат реналната функција или му конкурираат за активната тубуларна секреција преку транспортните протеини hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (на пр. cidofovir), може да доведе до зголемени серумски концентрации на tenofovir и/или на медицинските производи што се администрираат истовремено.

Треба да се избегне истовремената или неодамнешната употреба на tenofovir disoproxil fumarate со нефротоксични медицински производи. Примери за ова ги вклучуваат, но не се единствени, се аминогликозиди, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir или interleukin-2 (видете дел 4.4).

Имајќи предвид дека tacrolimus може да влијае на реналната функција, се препорачува внимателно следење кога се администрира истовремено со tenofovir disoproxil fumarate.

Останати интеракции

Интеракциите помеѓу tenofovir disoproxil fumarate и други медицински производи се дадени во Табела 1 (зголемувањето е означено со „↑“, намалувањето со „↓“, нема промена со „↔“, двапати дневно со „b.i.d.“ и еднаш дневно со „q.d.“)

Табела 1: Интеракции меѓу tenofovir disoproxil fumarate со други медицински производи

Медицински производ според терапевтските полиња (доза во mg.)	Ефекти на нивоата на лековите Средна вредност (во проценти) на промени на AUC, C _{max} , C _{min}	Препорака по однос на истовремено администрирање со 245 mg tenofovir disoproxil (како fumarate)
АНТИ-ИНФЕКТИВНИ		
Антиретровирусни		
Инхибитори на протеаза		
Atazanavir/ Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Не се препорачува приспособување на дозата. Зголемено изложување на tenofovir може да доведе до потенцирање на несаканите ефекти на tenofovir, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Реналната функција треба внимателно да се следи (видете дел 4.4).
Lopinavir / Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir / Ritonavir: Нема значителен ефект врз PK-параметрите на lopinavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 32%	Не се препорачува приспособување на дозата. Зголемено изложување на tenofovir може да доведе до потенцирање на несаканите

	$C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 51%	ефекти на tenofovir, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Реналната функција треба внимателно да се следи (видете дел 4.4).
Darunavir / Ritonavir (300/100 b.i.d.300 q.d.)	Darunavir: Нема значителен ефект врз PK-параметрите на darunavir / ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% $C_{\min}$: ↑ 37%	Не се препорачува приспособување на дозата. Зголемено изложување на tenofovir може да доведе до потенцирање на несаканите ефекти на tenofovir, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Реналната функција треба внимателно да се следи (видете дел 4.4).
NRTIs		
Didanosine	Истовремената администрација на tenofovir disoproxil fumarate со didanosine доведува до 40-60% зголемување на системското изложување кон didanosine, што доведува до зголемен ризик од појава на зависни несакани реакции од didanosine. Пријавени се ретки случаи на панкреатит и лактоацидоза кои се понекогаш фатални. Истовремена администрација на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine во дневна доза од 400 mg. доведува до значително намалување на бројот на CD4 клетките што може да се должи на интраклеточната интеракција и зголемување на фосфорилираниот (т.е. активниот) didanosine. Намалувањето на дневната доза на диданозин на 250 mg администриран истовремено со tenofovir disoproxil fumarate доведува до висок степен на неуспешност на антиретровирусната терапија кај повеќе тестирани комбинации во третман на HIV-1 инфекција.	Не се препорачува заедничка употреба на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine (видете дел 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔	Не се препорачува истовремена употреба на tenofovir disoproxil fumarate со adefovir dipivoxil (видете дел 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔	Нема клинички значајни фармакокинетички интеракции кога tenofovir disoproxil fumarate беше администриран истовремено со entecavir.



Антивирални агенси за вирус на Хепатит Ц

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 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}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Зголемените концентрации на tenofovir во плазма како резултат од заедничка администрација на tenofovir disoproxil fumarate, ledipasvir/sofosbuvir и atazanavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate кога се користи со ledipasvir/sofosbuvir и фармакокинетски засилувач (на пр. ritonavir или cobicistat) не е одредена. Комбинацијата треба да се користи со внимание со често следење на реналната функција ако не се достапни други алтернативи (видете дел 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine:	Зголемените концентрации на tenofovir во плазма како резултат од заедничката администрација на tenofovir disoproxil fumarate, ledipasvir/sofosbuvir и darunavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate кога се користи со ledipasvir/sofosbuvir и фармакокинетски засилувач (на пр. ritonavir или cobicistat) не е одредена. Комбинацијата треба да се користи со внимание



	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	со често следење на реналната функција ако не се достапни други алтернативи (видете дел 4.4)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir може да ги засили несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Реналната функција треба непосредно да се следи (видете дел 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir може да ги засили несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Реналната функција треба непосредно да се следи (видете дел 4.4).



	Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir може да ги засили несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Реналната функција треба непосредно да се следи (видете дел 4.4).



Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Зголемените концентрации на tenofovir во плазма како резултат од заедничката администрација на tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir и atazanavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate кога се користи со sofosbuvir/velpatasvir и фармакокинетски засилувач (на пр. ritonavir или cobicistat) не е одредена. Комбинацијата треба да се користи со внимание со често следење на реналната функција (видете дел 4.4)
--	---	---



Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Зголемените концентрации на tenofovir во плазма како резултат од заедничката администрација на tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir и darunavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate кога се користи со sofosbuvir/velpatasvir и фармакокинетски засилувач (на пр. ritonavir или cobicistat) не е одредена. Комбинацијата треба да се користи со внимание со често следење на реналната функција (видете дел 4.4)
---	---	--



Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Зголемените концентрации на tenofovir во плазма како резултат од заедничката администрација на tenofovir disoproxil fumarate, sofosbuvir/velpatasvir и liponavir/ritonavir може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate кога се користи со sofosbuvir/velpatasvir и фармакокинетски засилувач (на пр. ritonavir или cobicistat) не е одредена. Комбинацијата треба да се користи со внимание со често следење на реналната функција (видете дел 4.4)
--	--	--



Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir може да ги засили несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Реналната функција треба непосредно да се следи (видете дел 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Истовремената употреба на sofosbuvir/velpatasvir и efavirenz се очекува да ги намали концентрациите на velpatasvir во плазмата. Не се препорачува истовремена употреба на sofosbuvir/velpatasvir со режими што содржат efavirenz.



Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на tenofovir може да ги засили несаканите дејства поврзани со tenofovir disoproxil fumarate, вклучувајќи ренални нарушувања. Реналната функција треба непосредно да се следи (видете дел 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	Не се препорачува прилагодување на дозата.

¹ Податоци генерирани од симултано дозирање со ledipasvir/sofosbuvir. Распоредена администрација (одвоено на 12 часа) даде слични резултати.

² Доминантен циркулирачки метаболит на sofosbuvir

Студии спроведени со други медицински производи

Не постојат клинички значајни интеракции кога tenofovir disoproxil fumarate е администриран истовремено со emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (зајакнат со ritonavir), methadone, ribavirine, rifampicin, tacrolimus или со хормонални контрацептиви како norgestmate/ ethinyl estradiol.



Tenofovir dipivoxil fumarate мора да се зема со храна бидејќи храната ја зголемува биорасположливоста на tenofovir (видете дел 5.2).

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Постојат скромни податоци за бремени жени (исход со бременост меѓу 300-1,000) кои не укажуваат на малформации или фетална/неонатална токсичност поврзани со emtricitabine и tenofovir disoproxil fumarate. Студиите спроведени кај животни не укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Може да се земе предвид употребата на tenofovir disoproxil fumarate во тек на бременост.

Доење

Докажано е дека tenofovir се излачува во хуманото млеко. Не постојат доволно информации за ефектите на tenofovir врз новороденчиња/бебиња. Затоа, Viread не смее да се користи за време на доење.

Општо правило е мајките кои се заразени со HIV и HBV да не ги дојат своите доенчиња за да се избегне пренесувањето на HIV и HBV на доенчето.

Плодност

Постојат ограничени клинички податоци во врска со ефектот на tenofovir disoproxil fumarate врз плодноста. Испитувањата на животни не покажале штетни ефекти на tenofovir disoproxil fumarate врз плодноста.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, пациентите треба да се информираат дека се забележани појави на вртоглавица при терапија со tenofovir disoproxil fumarate.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

HIV-1 и хепатит Б: кај пациенти кои примаат tenofovir disoproxil fumarate, забележана е ретка појава на пореметувања на бубрезите, откажување на бубрежната функција и невообичаени настани на проксимална ренална тубулопатија (вклучувајќи го синдромот Фанкони) кои понекогаш доведуваат до аномалии на коските (придонесувајќи кон појава на фрактури во ретки случаи). Следење на бубрежната функција се препорачува кај пациенти кои примаат Viread (видете дел 4.4).

HIV-1: се очекува околу една третина од пациентите да доживеат несакани дејства по третманот со tenofovir disoproxil fumarate во комбинација со други антиретровирусни лекови. Овие реакции се обично благи до умерени гастроинтестинални проблеми. Околу 1% од возрасните пациентите третирани со tenofovir disoproxil fumarate го прекинуваат третманот заради гастроинтестинални проблеми.



Истовремената администрација на Viread и didanosine не се препорачува бидејќи може да го зголеми ризикот од појава на несакани дејствија (видете дел 4.5). Ретко се регистрирани панкреатит и лактоацидоза кои се понекогаш фатални (видете дел 4.4).

Хепатит Б: се очекува околу една четвртина од пациентите да развијат несакани дејствија по третманот со tenofovir disoproxil fumarate, повеќето од нив се умерени. При клинички истражувања кај пациенти инфицирани со HBV, несакана реакција која најчесто се појавуваше е гадење (5.4%).

Акутно влошување на хепатитот беше забележано кај пациенти во текот на третманот како и кај пациенти кои ја прекинале терапијата за хепатит Б (видете дел 4.4)

Табеларен преглед на несакани дејствија

Процената на несаканите дејствија со tenofovir disoproxil fumarate се базира врз безбедносните податоци од клинички истражувања и пост-маркетиншко искуство. Сите несакани дејствија се прикажани во Табела 2.

Клинички истражувања на HIV-1: процената на несаканите дејства од податоците добиени од клинички студии на HIV-1 е базирана врз две студии: едната спроведена кај 653 пациенти, кои земале tenofovir disoproxil fumarate (n=443) или плацебо (n=210) во комбинација со други антиретровирусни медицински производи во тек на 24 недели, а другата двонасочно слепа компаративна контролирана студија во која 600 пациенти кои никогаш не користеле антиретровирусна терапија, добиле tenofovir disoproxil (како fumarate (n=299) или stavudine (n=301) во комбинација со lamivudine и efavirenz во тек на 144 недели.

Клинички истражувања на хепатит Б: проценката на несаканите дејства од податоци добиени од клиничкото истражување за HBV главно се базира врз искуството од две двонасочно слепи компаративно контролирани студии во кои 641 возрасни пациенти со хроничен хепатит Б и компензирана хепатална болест примиле третман со tenofovir disoproxil од 245 mg (во форма на fumarate) дневно (n=426) или adefovir dipivoxil 10 mg дневно (n=215) во тек на 48 недели. Несаканите реакции забележани во текот континуиран третман од 384 седмици биле конзистентни со безбедносниот профил на tenofovir disoproxil fumarate. По почетното намалување од приближно -4.9 мл/мин (користејќи ја равенката на Cockcroft-Gault) или -3.9 мл/мин/1.73 м² (користејќи ја равенката за модификација на исхрана при бубрежно заболување [МИБЗ]) по првите 4 седмици од третманот, стапката на годишното намалување по основното ниво на бубрежната функција за кое се известува кај пациенти третирани со tenofovir disoproxil fumarate беше -1.41 мл/мин годишно (користејќи ја равенката на Cockcroft-Gault) и -0.74 мл/мин/1.73 м² годишно (користејќи ја равенката МИБЗ).

Пациенти со декомпензирана хепатална болест: безбедносниот профил на tenofovir disoproxil fumarate кај пациенти со декомпензирана хепатална болест беше проценет со двонасочно слепа активно контролирана студија (GS-US-174-0108) при што возрасните пациенти примија третман со tenofovir disoproxil fumarate (n=45) или emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate (n=45) и entecavir (n=22) во текот на 48 недели.

Во групата третирана со tenofovir disoproxil fumarate, 7% од пациентите го прекинаа третманот заради несакана реакција; 9% од пациентите развија потврден пораст од >2 mg/dl на серумскиот креатинин или потврдена серумска фосфатаза од <2 mg/dl во



тек на 48-те недели. Немаше статистички значајна разлика меѓу групата со комбинација со tenofovir и групата на entecavir. По 168 седмици, 16% (7/45) од групата на tenofovir disoproxil fumarate, 4% (2/45) од групата emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate и 14% (3/22) од групата entecavir искусиле проблеми со толерантноста. Тринаесет проценти (6/45) од групата tenofovir disoproxil fumarate, 13% (6/45) од групата emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate и 9% (2/22) од групата entecavir имале потврдено зголемување во серумскиот креатинин $> 0.5 \text{ mg/dl}$ или потврден серумски фосфат од $< 2 \text{ mg/dl}$.

Во 168 седмица, кај оваа популација на пациенти со декомпензирано хепатално заболување, стапката на смртност изнесувала 13% (6/45) во групата tenofovir disoproxil fumarate, 11% (5/45) во групата emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate и 14% (3/22) во групата entecavir. Стапката на хепатоцелуларен карцином била 18% (8/45) во групата tenofovir disoproxil fumarate, 7% (3/45) во групата emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate и 9% (2/22) во групата entecavir.

Учесниците со висок почетен СРТ резултат имаа зголемен ризик да развијат сериозни несакани дејства (видете дел 4.4).

Пациенти со хроничен хепатит Б резистентни на lamivudine: не биле идентификувани нови несакани реакции на tenofovir disoproxil fumarate во рандомизирана, двојно-слепа студија (GS-US-174-0121) во која 280 пациенти резистентни на lamivudine примале терапија со tenofovir disoproxil fumarate ($n=141$) или emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate ($n=139$) во период од 240 седмици.

Несаканите реакции за кои се смета дека постои и најмала веројатност на поврзаност со терапијата се наведени подолу според системите на органите во телото и зачестеноста. Во секоја групна зачестеност, несаканите ефекти се прикажани во ред на опаѓање на сериозноста. Фреквенциите се дефинирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не многу чести ($> 1/1,000$ до $< 1/100$) и ретки ($> 1/10,000$ до $< 1/1,000$).



Табела 2: табеларен преглед на несаканите дејствија поврзани со tenofovir disoproxil fumarate базирани врз клиничко истражување и пост-маркетиншка студија.

Зачестеност	Tenofovir disoproxil fumarate
<i>Метаболички и нутритивни нарушувања</i>	
Многу чести:	хипофосфатемија ¹
Не многу чести:	хипокалемија ¹
Ретки:	лактоацидоза
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	
Многу чести:	вртоглавица
Чести:	главоболка
<i>Гастроинтестинални проблеми</i>	
Многу чести:	дијареја, повраќање, гадење
Чести:	абдоминална болка, дистензија на абдоменот, флатуленција
Не многу чести:	панкреатит
<i>Хепатобилијарни нарушувања:</i>	
Чести:	зголемени трансаминази
Ретки:	хепатална стеатоза, хепатит
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:</i>	
Многу чести:	осип
Ретки:	ангиоедем
<i>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво:</i>	
Не многу чести:	рабдомиолиза ¹ , слабост на мускулите ¹
Ретки:	остеомалација (се манифестира како болка во коските и ретко доведува до фрактури) ^{1,2} , миопатија ¹
<i>Бубрежни и уринарни нарушувања:</i>	
Не многу чести:	зголемен креатинин, проксимална ренална тубулопатија (вклучувајќи го синдромот Фанкони)
Ретки:	акутна ренална инсуфициенција, откажување на бубрезите, акутна тубуларна некроза, нефрит (вклучувајќи го акутниот интерстицијален нефрит) ² , нефроген дијабетес инсипидус
<i>Општи нарушувања и реакции на местото на администрација:</i>	
Многу чести:	астенија
Чести:	замор

¹ Несаканите дејства може да се појават како последица на проксимална ренална тубулопатија. Не се смета дека е причински поврзана со tenofovir disoproxil fumarate во отсуство на оваа болест.

² Ова несакано дејство беше идентификувано преку пост-маркетиншко набљудување, но не беше забележано во текот на контролирани клинички истражувања по случаен избор или во текот на програмата за продолжен пристап кон tenofovir disoproxil fumarate. Категоријата на зачестеност беше одредена преку статистичка калкулација заснована врз вкупниот број на пациенти изложени на tenofovir disoproxil fumarate во текот на контролирани клинички истражувања по случаен избор и во тек на програмата за продолжен пристап (n=7,319).

Опис на избрани несакани реакции

HIV-1 и хепатит Б:

Ренално оштетување

Се препорачува следење на бубрежната функција бидејќи Viread може да предизвика бубрежно оштетување (видете ги деловите 4.4 и 4.8 Преглед на безбедносниот профил). Проксималната ренална тубулопатија е главно решена или подобрена по прекинот на



tenofovir disoproxil fumarate. Како и да е, кај некои пациенти опаѓањето на креатинин клиренс не било целосно решено и покрај прекилот на tenofovir disoproxil. Пациентите со ризик за ренално оштетување (како пациентите со основни фактори за бубрежен ризик, напреден HIV или пациенти кои примаат пропратни нефротоксични лекови) имаат поголем ризик да доживеат нецелосно оздравување на бубрежната функција и покрај прекилот на tenofovir disoproxil fumarate (види дел 4.4).

HIV-1:

Интеракција со диданозин

Не се препорачува истовремена администрација на tenofovir disoproxil fumarate и didanosine бидејќи доведува до 40-60% пораст на системската изложеност на didanosine и тоа може да го зголеми ризикот од несакани реакции поврзани со didanosine (видете дел 4.5). Забележани се ретки случаи на лактоацидоза, понекогаш фатална.

Метаболички параметри

Во текот на антиретровирусна терапија, може да дојде до зголемување на тежината и нивоата на липиди и гликоза во крвта (видете дел 4.4).

Синдром на имуна реактивација

Кај HIV инфицирани пациенти со тешка имунодефициенција во времето на иницирање на CART, може да се јави воспалителна реакција на асимптоматска или резидуална опортунистичка инфекција. Пријавени се и автоимунни нарушувања (какво што е Гравесовото заболување) во услови на имуна реактивација; меѓутоа, пријавеното време на почеток е поваријабилно и овие настани можат да се појават по многу месеци од започнувањето со третманот (видете дел 4.4).

Остеонекроза

Забележани се случаи на остеонекроза особено кај пациенти со општо познати ризични фактори, напредното заболување со HIV или долготрајна изложеност на CART. Зачестеноста на оваа појава е непозната (видете дел 4.4).

Хепатит Б:

Влошување на хепатитот за време на третманот

При студии со пациенти кои претходно не биле третирани со нуклеозиди, се јави покачување на ALT >10 пати над горната граница над нормала и >2 пати над нивото пред третманот кај 2.6% од пациентите третирани со tenofovir disoproxil fumarate. Покачувањето на нивото на ALT се појави во просек во 8-мата седмица, се повлече со континуиран третман и во повеќето случаи, беше поврзано со редукција на нивото на вирусот од >2 log₁₀ копии/ml пред или во текот на покачувањето на ALT. Се препорачува периодично следење на хепаталната функција во текот на третманот (видете дел 4.4).

Влошување на хепатитот по прекилот на третманот

Кај пациенти инфицирани со HBV забележани се клинички и лабораториски документирано влошувања на хепатитот по прекилот на HBV-терапијата (видете дел 4.4).



Педијатриска популација

HIV-1

Процената на несаканите дејства е базирана врз две клинички истражувања по случаен избор (студии GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) кај 184 педијатриски пациенти инфицирани со HIV-1 (на возраст од 2 до < 18 години) кои примија третман со tenofovir disoproxil fumarate (n=93) или плацебо/активен компаратор (n=91) во комбинација со други антиретровирусни лекови во текот на 48 недели (видете дел 5.1). Несаканите реакции забележани кај педијатриските пациенти кои примале терапија со tenofovir disoproxil fumarate биле конзистентни со оние забележани во клиничките студии на tenofovir disoproxil fumarate кај возрасни (видете дел 4.8 *Табеларен приказ на несакани реакции* и 5.1).

Намалување кај BMD се забележани кај педијатриски пациенти. Кај адолесценти инфицирани со HIV-1, резултатите од BMD Z следени кај пациенти кои примиле tenofovir disoproxil fumarate беа пониски од оние кои беа забележани кај пациентите кои примија плацебо. Кај деца инфицирани со HIV-1, резултатите од BMD Z забележани кај пациенти кои се префрлиле на tenofovir disoproxil fumarate беа пониски отколку оние забележани кај пациенти кои останале на нивниот режим што содржи stavudine- или zidovudine- (видете делови 4.4 и 5.1).

Во студијата GS-US-104-0352, 4 од 89 педијатриски пациенти изложени на tenofovir disoproxil fumarate (просечна изложеност на tenofovir disoproxil fumarate од 312 седмици) прекината поради несакани дејства што одговараат на проксимална ренална тубулопатија. Седум пациенти имаа проценети вредности на стапка на гломеруларна филтрација (GFR) помеѓу 70 и 90 mL/min/1.73 m². Од нив, двајца пациенти имаа клинички значајно опаѓање во проценетата GFR што се подобри по прекилот со tenofovir disoproxil fumarate.

Хроничен хепатит Б

Процената на несаканите реакции е заснована на една рандомизирана студија (студија GS-US-174-0115) кај 106 адолесцентни пациенти (од 12 до <18 години) со хроничен хепатит Б, кои примале терапија со tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) (n=52) или плацебо во период од 72 седмици. Забележаните несакани реакции кај адолесцентните пациенти кои примале терапија со tenofovir disoproxil fumarate биле конзистентни со оние забележани во клинички студии на tenofovir disoproxil fumarate кај возрасни пациенти (видете дел 4.8 *Табеларен приказ на несакани реакции* и 5.1).

Намалување на BMD е забележано кај HBV инфицирани адолесценти. Резултатите од BMD 3 забележани кај пациенти кои примале tenofovir disoproxil fumarate биле пониски од оние забележани кај пациенти кои примале плацебо (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Други специјални популации

Постари лица

Tenofovir disoproxil fumarate не бил истражуван кај пациенти постари од 65 години. Кај постарите пациенти почесто се среќава заслабната бубрежна функција и затоа треба да се внимава кога постари пациенти се третираат со tenofovir disoproxil fumarate (видете дел 4.4).

Пациенти со ренално оштетување

Бидејќи tenofovir disoproxil fumarate може да предизвика бубрежна токсичност, се препорачува внимателно следење на бубрежната функција кај секој возрасен пациент со ренално оштетување и кој е третиран со Viread (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.2).



Употребата на tenofovir disoproxil fumarate не се препорачува кај педијатриски пациенти со ренално оштетување (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на сомнеж за несакани реакции по издавањето на одобреното за пуштање во промет на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот меѓу придобивките и ризиците од медицинскиот производ. Од професионалците од здравствениот сектор се бара да пријавуваат секакви сомнежи за негативни реакции преку националниот систем на пријавување.

4.9 Предозирање

Симптоми

Доколку се случи предозирање, пациентот мора да се набљудува за симптоми на труење (видете дел 4.8 и 5.3) и мора да се примени неопходна дополнителна стандардна терапија.

Контрола

Tenofovir може да се отстрани преку хемодијализа. Средната вредност на клиренс на tenofovir со хемодијализа е 134 ml/min. Не е познато дали tenofovir може да се исфрли преку преитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамички карактеристики

Фармакотерапевтска група: антивирус за системска употреба; нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза, АТС-код: J05AF07

Механизам на дејство и фармакодинамички ефекти

Tenofovir disoproxil fumarate е фумаратна сол на пролекот tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil се апсорбира и се претвора во активна супстанца tenofovir, која е нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог. Tenofovir diphosphate потоа се претвора во активен метаболит, tenofovir diphosphate кој што е облигаторен прекинувач на синцирот преку постојано изразените клеточни ензими. Tenofovir diphosphate има интрацелуларен полуживот од околу 10 h. во активните и околу 50 h. во оние во мирување моноклеточни клетки на периферната крв. Tenofovir diphosphate ја инхибира реверзибилната транскриптаза на HIV-1 и HBV-полимераза преку директно врзување во конкуренција со природниот дезоксирибонуклеотиден супстрат и потоа, откако ќе се инкорпорира во DNA, преку прекин на синцирот на DNA. Tenofovir diphosphate е слаб инхибитор на клеточните полимерази α , β и γ . Во концентрации до 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir не покажува никаков ефект врз синтезата на митохондријалната DNA или врз продукцијата на млечна киселина во анализите *ин витро*.

Податоци што се однесуваат на HIV

HIV антивирусна активност ин витро: концентрацијата на tenofovir потребна за инхибиција на 50% (EC_{50}) на дивниот тип на лабораторискиот вид на HIV-1 е 1-6 $\mu\text{mol/l}$ во лимфоидните клеточни линии и 1.1 $\mu\text{mol/l}$ против примарниот HIV-1 подтип B изолат во периферните клетки на крвта. Tenofovir е исто така активен против HIV-1



подтиповите А, С, D, E, F, G и О и против HIV_{BaL} кај примарни моноцитни/макрофагни клетки. Tenofovir покажува активност *ин vitro* против HIV-2, со EC₅₀ во концентрација од 4.9 $\mu\text{mol/l}$ кај MT-4 клетките.

Резистенција: видовите на HIV-1 со намалена чувствителност кон tenofovir и со мутација K65R во реверзибилната транскриптаза биле селектирани *ин vitro* и кај некои пациенти (видете *Клиничка ефикасност и безбедност*). Tenofovir disoproxil fumarate треба да се избегнува кај пациенти кои претходно примале антиретровирусна терапија и кои имаат вируси кои се носители на мутацијата K65R (видете дел 4.4). Покрај тоа, замената на K70E во HIV-1 реверзибилната транскриптаза била селектирана со tenofovir и резултирале со намалена чувствителност на ниско ниво на tenofovir.

Клиничките студии кај пациенти кои претходно биле на антиретровирусна терапија ја покажаа анти активноста на HIV на tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) против HIV-1 видовите резистентни на нуклеозидните инхибитори.

Резултатите покажаа дека пациентите чишто HIV пројавува 3 или повеќе тимидин-аналогни асоцирани мутации (ТАМ) и кои вклучуваат или M41L или L210W мутација на реверзибилната транскриптаза, покажуваат редуциран одговор кон терапијата со tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate).

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефектите на tenofovir disoproxil fumarate кај инфицирани возрасни со HIV -1 кои биле и кај оние кои не биле претходно на антиретровирусна терапија, се демонстрирани во 48-седмични и 144-седмични испитувања.

Во студијата GS-99-907, 550 возрасни пациенти со претходна антиретровирусна терапија биле третирани со плацебо или со tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) во текот на 24 недели. Средната вредност на почетниот број на CD4 клетки бил 427 клетки/ mm^3 , средната вредност на почетната HIV-1 RNA во плазмата била 3.4 log 10 вирусни копии/ml (78% од пациентите имале количина на вирусот од < 5000 вирусни копии/ml) и средната вредност на времетраење на претходниот HIV третман била 5,4 год. Основните генотипски анализи на HIV изолати кај 253 пациенти, открија дека 94% од пациентите имаат мутациска резистенција на HIV-1 поврзана со инхибиторите на нуклеозидната реверзибилна транскриптаза, 58% имаат мутации поврзани со инхибитори на протеаза и 48% имаат мутации поврзани со не-нуклеозидните инхибитори на реверзибилна транскриптаза.

Во 24-та седмица, просечната промена во сооднос со времето од почетните вредности на log10 HIV-1 RNA во плазмата била -0.03 log10 вирусни копии/ml и -0.61 log10 вирусни копии/ml за плацебо и tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) реципиенти ($p < 0.0001$). Статистички значајна разлика во корист на tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) е видена кај просечната промена во сооднос со времето од почетните вредности во 24-та седмица (DAVG₂₄), бројот на CD4 клетки (+ 13 клетки/ mm^3 за tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) во споредба со -11 клетки/ mm^3 за плацебо, p -вредност=0,0008). Антивирусниот одговор на tenofovir disoproxil fumarate бил постојан во текот на 48-те недели (DAVG₄₈ бил -0.57 log10 вирусни копии/ml, групата на пациенти со HIV-1 RNA под 400 вирусни копии/ml била 41%, а под 50 вирусни копии/ml била 18%). Осум (2%) пациенти третирани со tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) развиле мутација K65R во текот на првите 48 недели.



144-седмичната, двонасочно слепа, активно контролирана студија GS-99-903, ја проценуваше ефикасноста и безбедноста на tenofovir disoproxil fumarate 245 mg (како fumarate) во однос на stavudine употребен во комбинација со lamivudine и efavirenz кај HIV-1 заразени возрасни пациенти без претходен третман со антиретровирусна терапија. Средната вредност на почетниот број на CD4 клетките била 279 клетки/mm³, средната вредност на почетната количина на HIV-1 RNA во плазмата била 4.91 log₁₀ вирусни копии/ml, 19% од пациентите имале симптоматична HIV-1 инфекција, а 18% имале AIDS. Пациентите биле класифицирани во однос на почетната количина на HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетките. 43 % од пациентите имале базично ниво на вирус >100,000 вирусни копии/ml, а 39% имале број на CD4 клетки < 200 клетки/ml.

Со анализата 'со намера да се третира' (недостаток на податоци и промена на антиретровирусна терапија (ART) се смета како неуспех), делот на пациенти со HIV-1 RNA под 400 вирусни копии/ml и 50 вирусни копии/ml во текот на 48-седмичен третман бил 80% и 76% секој последователно кај tenofovir disoproxil fumarate 245 mg (како fumarate) во споредба со 84% и 80% кај stavudine. Во 144-та седмица, дел од пациентите со HIV-1 RNA под 400 вирусни копии/ml и 50 вирусни копии/ml бил 71% и 68% последователно кај tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) во споредба со 64% и 63% кај stavudine.

Просечната промена во однос на почетната вредност на HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетките во тек на 48-неделниот третман била слична во двете терапевтски групи (-3.09 и -3.09 log₁₀ вирусни копии/ml; + 169 и 167 клетки/ml³ во групата на tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) и во групата на stavudine соодветно. Во 144-та седмица од третманот, просечната промена од основната вредност, останала слична кај двете третирани групи (-3.07 и -3.03 log₁₀ вирусни копии/ml; +263 и +283 клетки/ml³ кај tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) и во групата на stavudine, соодветно. Континуиран одговор на терапијата со tenofovir disoproxil 245 mg. (како fumarate) е постигнат независно од почетната вредност на HIV-1 RNA и бројот на CD4 клетките.

Мутацијата K65R се појави во малку повисок процент кај пациенти во групата на tenofovir disoproxil fumarate отколку во активната контролна група (2.7% во споредба со 0.7%). Отпорноста кон efavirenz или lamivudine или претходела или се појавила во исто време со развојот на K65R во сите случаи. Осум пациенти имале HIV кој изразува K65R во групата на tenofovir disoproxil fumarate 245 mg (како fumarate). Седум од нив се појавиле во првите 48 недели од третманот, а последниот случај во 96 седмица. Развој на други мутации K65R не биле забележани до крајот на 144 седмица. Еден пациент во групата на tenofovir disoproxil (fumarate) ја развил замената на K70E во вирусот. Од направените генотипски и фенотипски анализи нема доказ за други патишта за отпорност кон tenofovir.

Податоци што се однесуваат на HBV

HBV антивирусна активност ин витро: активноста *ин витро* на tenofovir против HBV беше проценета на клеточната линија HepG2 2.2.15. ЕК₅₀ вредностите за tenofovir беа во рамките на 0.14 до 1.5mmol/l со CC₅₀ (50% цитотоксична концентрација) вредности >100mmol/l.

Резистентност: не беа пронајдени мутации на HBV поврзани со резистентност кон tenofovir disoproxil fumarate (видете *Клиничка ефикасност и безбедност*). Кај клеточна базираните проби, HBV видовите кои ги изразуваат мутациите rtV173L, rtL180M и



rtM204I/V поврзани со резистентност кон lamivudine и telbuvudine покажаа осетливост кон tenofovir од 0.7- до 3.4 пати од таа кај немутираниот вирус. HBV пробите кои изразуваат мутации rtL180M, rtT184G, rtC202G/I, rtM204V и rtM250V поврзани со резистенцијата на entecavir покажаа осетливост на tenofovir во опсег од 0.6- до 6.9-пати од онаа на немутираниот вирус. HBV пробите кои покажаа мутации на резистентност кон adefovir rtA181V и rtN236T покажаа осетливост на tenofovir во опсег од 2.9- до 10-пати од онаа на немутираниот вирус. Вирусите коишто содржат rtA181T мутација останаа осетливи на tenofovir со EC₅₀ вредности 1.5 пати од таа кај немутираниот вирус.

Клиничка ефикасност и безбедност

Демонстрација на корисноста на tenofovir disoproxil fumarate кај компензирана и декомпензирана болест се заснова врз вирусолошки, биохемиски и серумски одговори кај возрасни со HBeAg позитивен и HBeAg негативен хроничен хепатит Б. Третираниите пациенти ги вклучуваат оние кои биле наивни на третман, искусни на lamivudine и adefovir dipivoxil и пациенти со мутации и резистентност кон lamivudine и/или adefovir dipivoxil на почетокот. Придобивката исто така беше покажана врз основа на хистолошките одговори кај компензираните пациенти.

Искусства со пациенти со компензирана хепатална болест за 48 седмици (студија GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103)

Резултатите од 48 недели од две двонасочно слепи студии по случаен избор во Фаза 3 кои ги споредуваат tenofovir disoproxil fumarate со adefovir dipivoxil кај возрасни пациенти со компензирана хепатална болест се прикажани на Табела 3 подолу. Студијата GS-US-174-0103 беше спроведена кај 266 пациенти кои се позитивни на HBeAg (по случаен избор и третирани) и додека студијата GS-US-174-0102 беше спроведена кај 375 (по случаен избор и третирани) пациенти негативни за HBeAg и позитивни за HBeAb.

Кај обете студии, tenofovir diporoxil fumarate е значително супериорен од adefovir dipivoxil за примарната крајна точка на ефикасноста на комплетниот одговор (дефинирано како HBV DNA ниво <400 копии/ml и подобрување на некроинфламаторниот резултат на Кнодел за најмалку 2 поени без влошување на Кноделовата фиброза). Третманот со 245 mg tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) е исто така придружен со значително поголем број на пациенти HBV DNA <400 копии/ml во споредба со третман со 10 mg. adefovir dipivoxil. И двата третмана дадоа слични резултати во хистолошкиот одговор (дефиниран како подобрување на Кноделовиот некроинфламаторен резултат за најмалку 2 поена без влошување на Кноделовата фиброза) во 48-та седмица (видете ја Табелата 3 подолу).

Во студијата GS-US-174-0103, значително поголем број на пациенти од групата на tenofovir disoproxil fumarate откако во групата на adefovir dipivoxil го нормализираа ALT и постигнаа губиток на HBsAg во 48-та седмица (видете ја Табелата 3 подолу).



Табела 3: параметри за ефикасност кај компензирани HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти во 48-та седмица

	Студија 174-0102 (HBeAg негативни)		Студија 174-0103 (HBeAg позитивна)	
Параметар	Tenofovir disoproxil 245 mg. (во форма на fumarate) n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg. n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg. (во форма на fumarate) n = 176	Adefovir disoproxil 10 mg. n = 90
Комплетен одговор (%)^a	71*	49	67*	12
Хистологија				
Хистолошки одговор (%) ^b	72	69	74	68
Средно HBV DNA опаѓање од почетната вредност^c (log ₁₀ копии/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
HBV DNA (%) < 400 копии/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормализиран ALT ^d	76	77	68*	54
Серологија (%) HBeAg губиток/серокон верзија	не е применливо	не е применливо	22/21	18/18
HBsAg губиток/серокон верзија	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-вредност наспроти adefovir disoproxil < 0.05,

^a Комплетен одговор дефиниран како ниво на HBV DNA < 400 копии/ml и подобрување на Кноделовиот некроинфламаторен резултат за најмалку 2 поени без влошување на Кноделовата фиброза,

^b подобрување на Кноделовиот некроинфламаторен резултат за најмалку 2 поена без влошување на Кноделовата фиброза,

^c Средна промена од почетното ниво на HBV DNA ја рефлектира разликата меѓу почетното ниво на HBV DNA и ограничувањето при откривањето на пробата,

^d Населението кое се користело за анализа на нормализацијата на ALT ги вклучува само пациентите со ALT над горната граница на почетокот на студијата. N/A=не е применливо.

Tenofovir disoproxil fumarate е поврзан со значително поголем број на пациенти со HBV DNA под границата на откривање (< 169 копии/ml [29 IU/ml]); ограничување на



квантификација, ХБВ–проба Роше Кобас Такман), во споредба со adefovir dipivoxil (студија GS-US-174-0102; 91%, 56% и студијата GS-US-174-0103; 69%, 9%), соодветно.

Одговорот на третманот со tenofovir disoproxil fumarate беше сличен кај нуклеозид-искусните (n=51) и нуклеозид-наивните (n=375) пациенти и кај пациентите со нормален ALT (n=21) и абнормален ALT (n=405) на почетокот кога студиите се комбинираа GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103. Четириесет и девет од 51 нуклеозид-искусни пациенти беа претходно третирани со lamivudine. Седумдесет и три посто од нуклеозид-искусните и 69% од нуклеозид-наивните пациенти постигнаа комплетен одговор на третманот; 90% од нуклеозид-искусните и 88% од нуклеозид-наивните пациенти постигнаа супресија на HBV DNA <400 копии/ml. Сите пациенти со нормален ALT на почетокот и 88% од пациентите со абнормален ALT на почетокот постигнаа супресија на HBV DNA <400 копии/ml.

Искусство над 48 недели во студиите GS-US -174-0102 и GS-US-174-0103

Во студиите GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, откако примија двонасочно слеп третман во тек на 48 недели (или tenofovir disoproxil 245 mg (во форма на fumarate) или adefovir dipivoxil 10 mg), пациентите се префрлија без прекин на третман со tenofovir disoproxil fumarate. Во студиите GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103, 77% и 61% од пациентите продолжија во студијата од 384 седмици, соодветно. Во седмиците 96, 144, 192, 240, 288 и 384, супресијата на вирусот, биохемиските и серолошките одговори се одржаа со континуиран третман со tenofovir disoproxil fumarate (видете ги Табелите 4 и 5 подолу).

Табела 4: параметри за ефикасност кај компензираните HBeAg негативни пациенти во седмиците 96, 144, 192, 240, 288 и 384 од отворен третман

Параметар ^a	Студија 174-0102 (HBeAg негативни)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg преминати на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 125					
Седмица	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400копии/ml (<69IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Нормализиран ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Серологија (%)												
HBeAg загуба/ серо-конверзија	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A
HBsAg загуба/ серо-конверзија	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Засновано врз алгоритмот за долготрајна евалуација (LTE-анализа) – пациентите кои го прекинаа третманот во кое било време пред 384-та седмица поради крајната точка што е дефинирана во протоколот, како и оние кои завршија до 384-та седмица, се вклучени во деноминаторот.



- ^b 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 48 седмици отворена примена.
- ^c 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 48 седмици на слободна примена на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^d Популацијата која се користеше за анализа на нормализацијата на ALT ги вклучи само пациентите со ALT над горната нормална вредност на почетокот.
- ^e 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 96 седмици отворена употреба.
- ^f 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 96 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^g 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 144 седмици отворена употреба.
- ^h 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 144 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate двонасочно.
- ⁱ 48 седмици од слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 192 седмици отворена употреба.
- ^j 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 192 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^k Еден пациент од оваа група стана HBsAg негативен за првпат во тек на посетата во 240 седмици и учествуваше во студијата во периодот кога дојде до прекин во добивањето на податоци. Меѓутоа, губењето на HBsAg беше конечно потврдено при следната посета.
- ^l 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 240 седмици отворена употреба.
- ^m 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 240 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ⁿ Прикажаните цифри се кумулативни проценти засновани врз Kaplan Meier анализа, која ги исклучува податоците собрани по додавањето на emtricitabine во отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate (KM-TDF).
- ^o 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 336 седмици отворена употреба.
- ^p 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 336 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.

N/A= не е применливо.

Табела 5: параметри на ефикасност кај компензирани HBeAg позитивни пациенти во 96, 144, 192, 240, 288 и 384 седмици на отворена употреба

Параметар ^a	Студија 174-0103 (HBeAg позитивни)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg преминати на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) 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 (%) <400копии/ml (<69IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Нормализиран ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Серологија (%)												
HBeAg загуба/ серо-конверзија	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg загуба/ серо-конверзија	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

^a Засновано врз алгоритмот за долготрајна евалуација (JTE-анализа) – пациентите кои го прекинаа третманот во кое било време пред 384-та седмица поради крајната точка што е дефинирана во протоколот, како и оние кои завршија до 384-та седмица, се вклучени во деноминаторот.

^b 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 48 седмици отворена примена.

^c 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 48 седмици на слободна примена на tenofovir disoproxil fumarate.

^d Популацијата која се користеше за анализа на нормализацијата на ALT ги вклучи само пациентите со ALT над горната нормална вредност на почетокот.

^e 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 96 седмици отворена употреба.

^f 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 96 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.

^g Презентираните податоци се кумулативни проценти засновани врз анализата Каплан Маер која вклучува податоци собрани по додавањето на emtricitabine во отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate (KM-ITT).



- ^h 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 144 седмици отворена употреба.
- ⁱ 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 144 отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^j 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 192 седмици отворена употреба.
- ^k 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 192 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^l Презентираните податоци се кумулативни проценти засновани врз анализата Каплан Маер која вклучува податоци собрани по додавањето на emtricitabine во отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate (КМ-ИТТ).
- ^m 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 240 седмици отворена употреба.
- ⁿ 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 240 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.
- ^o 48 седмици од двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate проследен со 336 седмици отворена употреба.
- ^p 48 седмици од двонасочно слеп adefovir dipivoxil проследен со 336 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.

Податоците од основните состојби и податоците од биопсијата на црниот дроб во седмица 240 беа достапни за 331/489 пациенти кои останаа во студиите GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 во седмица 240 (видете ја Табелата 6 подолу). Кај деведесет и пет проценти (225/237) од пациентите без цироза во нивната основна состојба и 99% (93/94) од пациентите со цироза во нивната основна состојба не дојде до промена или подобрување на фиброзата (Резултат за фиброза според Ishak). Од 94 пациенти со цироза во нивната оригинална состојба (Резултат за фиброза од 5-6 според Ishak). Кај 26% (24) не дошло до промена на резултатот за фиброза според Ishak, а кај 72% (68) дошло до назадување на цирозата до 240 седмица, со намалување на резултат за фиброза според Ishak за најмалку 2 поена.

Табела 6: хистолошки одговор (%) кај компензирани HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти во 240 седмица споредени со основната состојба

	Студија 174-0102 (HBeAg негативни)		Студија 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg преминати на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg преминати на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) n = 90 ^d
Хистолошки одговор ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Популацијата што се користеше за анализа на хистологијата вклучуваше само пациенти за кои постојат податоци од биопсија на црниот дроб (недостасуваа податоци = Исклучени) до 240 седмица. Одговорот по додавањето на emtricitabine не е земен предвид (вкупно 17 пациенти во обете студии).

^b Подобрување за најмалку 2 поена кај некро-инфламаторен резултат според Knodell, без влошување на резултатот за фиброза според Knodell.

^c 48 седмици двонасочно слеп tenofovir disoproxil fumarate, проследен со 192 седмици отворена употреба.

^d 48 седмици двонасочно слеп adefovir dipivoxil, проследен со 192 седмици отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate.

Искуство со пациенти соистовремена инфекција со HIV и претходно искуство со lamivudine

Во 48-седмична двонасочно слепа контролирана студија по случаен избор со 245 mg tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) кај возрасни пациенти истовремено инфицирани со HIV-1 и хроничен хепатит Б со претходно искуство со lamivudine (студија ACTG 5127), средната вредност на HBV DNA во серумот кај пациентите по случаен избор во групата на tenofovir беше 9.45 log₁₀ копии/ml (n=27) на почетокот. Третманот со 245 mg на tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) кај пациентите каде што постоеја податоци за 48-те седмици, беше поврзана со средна промена на



серумската HBV DNA од $-5.74 \log_{10}$ копии/ml од почетната вредност. Исто така, 61% од пациентите имаа нормална ALT во 48-та седмица.

Искуство кај пациенти со перзистентна вирусна инфекција (студија GS-US-174-0106)
Ефикасноста и безбедноста на 245 mg на tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) или на 245 mg на tenofovir disoproxil (во форма на fumarate) плус 200 mg на emtricitabine беше проценет во двонасочно слепа студија по случаен избор (студија GS-US-174-0106) кај HBeAg позитивни и HBeAg негативни возрасни пациенти кои имаа перзистентна виремија (HBV DNA > 1,000 копии/ml) додека примаа adefovir dipivoxil 10 mg во текот од повеќе од 24 недели. На почетокот, 57% од пациентите по случаен избор на tenofovir disoproxil fumarate во споредба со 60% од пациентите по случаен избор во групата на emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate биле претходно третирани со lamivudine. Главно, во 24-та седмица, третманот со tenofovir disoproxil fumarate резултираше во 66% (35/53) пациенти со HBV DNA < 400 копии/ml (< 69 IU/ml) во споредба со 69% (36/52) од пациентите третирани со emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate ($p=0.672$). Исто така, 55% (29/53) од пациентите третирани со tenofovir disoproxil fumarate имаа HBV DNA под нивото на детекција (< 169 копии/ml [$< 29 \text{ IU/ml}$]), ограничувањето на квантификација на Roche Cobas TaqMan за HBV проба) во споредба со 60% (31/52) пациенти третирани со emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate ($p=0.504$). Споредбите помеѓу двете групи по 24-та седмица се потешки за интерпретација бидејќи истражувачите имаа опција да го интензивираат третманот во отворен третман со emtricitabine плус tenofovir disoproxil. Долготрајните студии за оценување на корисноста/ризикот од двојната терапија со emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate кај HBV моноинфектираните пациенти се во тек.

Искуство кај пациенти со декомпензирана хепатална болест во тек на 48 недели (студија GS-US-174-0108)

Студијата GS-US-174-0108 е двонасочно слепа, акутно контролирана студија по случаен избор која ги проценува безбедноста и ефикасноста на tenofovir disoproxil fumarate ($n=45$), emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate ($n=45$) и entecavir ($n=22$) кај пациенти со декомпензирана хепатална болест. Кај групата на третман со tenofovir disoproxil fumarate, пациентите имаа среден CPT резултат од 7.2, средна HBV DNA од $5.8 \log_{10}$ копии/ml и среден серум ALT од 61 U/l на почетокот. 42% (19/45) од пациентите имаа најмалку 6 месеци претходно искуство со ламивудин, 20% (9/45) од пациентите имаа претходно искуство со adefovir dipivoxil и 9 од 45 пациенти (20%) покажаа резистентност на мутации на lamivudine и/или adefovir dipivoxil на почетокот на истражувањето. Компримираните безбедносни крајни точки претставуваа прекин заради појавата на несакана реакција или потврдено зголемување во серумскиот креатинин > 0.5 mg/dl или потврден серумски фосфат од < 2 mg/dl.

Кај пациенти со CPT резултат < 9, 74% (29/39) од оние на tenofovir disoproxil fumarate и 94% (33/35) од emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate постигнаа HBV DNA од < 400 копии/ml по 48 часа од третманот.

Вкупно, податоците што произлегоа од оваа студија се премногу ограничени за да доведат до какви било дефинитивни заклучоци за споредбата меѓу emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate *наспроти* tenofovir disoproxil fumarate (видете ја Табелата 7 подолу).



Табела 7: параметри за безбедност и ефикасност кај декомпензирани пациенти во тек на 48 седмица

	Студија 174-0108		
Параметар	Tenofovir disoproxil fumarate 245 mg. (во форма на fumarate) (n = 45)	Emtricitabine 200 mg./ tenofovir disoproxil 245 mg. (во форма на fumarate) (n = 45)	Entecavir (0.5 mg. или 1 mg.) n = 22
Губиток на толеранцијата (траен прекин на студијата за лекарството како резултат на итна состојба при терапијата АЕ) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Потврдено зголемување на серумскиот креатинин ≥ 0.5 mg/dl од почетната вредност или од потврдена вредност на серумски фосфат од < 2 mg/dl n (%)^б	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 копии/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Нормален ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 степени намалување во СРТ од почетната вредност n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Средна промена на резултатот за СРТ од почетната вредност	-0.8	-0.9	-1.3
Средна промена на резултатот за MELD од	-1.8	-2.3	-2.6



почетната вредност			
---------------------------	--	--	--

^a п-вредност споредувајќи ги комбинираната група што содржи tenofovir *наспроти* групата на entecavir = 0.622,

^b п-вредност споредувајќи ги комбинираната група што содржи tenofovir *наспроти* групата на entecavir = 1.000.

Искуство по 48 седмици во студијата GS-US-174-0108

Користејќи ја анализата пациент што не ја завширил студијата/се префрлил на друга терапија=неуспех, 50% (21/42) од пациентите што примале tenofovir disoproxil fumarate, 76% (28/37) од пациентите што примале emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate и 52% (11/21) од пациентите што примале entecavir, постигнале HBV DNA < 400 копии/ml во 168 седмица.

Искуство кај пациенти со ХБВ резистентни на lamivudine во тек на 240 седмици (студија GS-US-174-0121)

Ефикасноста и безбедноста на 245 mg tenofovir disoproxil (како fumarate) беа проценувани во рандомизирана двојно слепа студија (GS-US-174-0121) кај HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти (n=280), со компензирано хепатално заболување, виремија (HBV DNA > 1,000 IU/ml) и генотипска евиденција на резистентност на lamivudine (rtM204I/V + / - rtL180M). Само пет пациенти имаа основни мутации на резистентност поврзани со adefovir. Сто четириесет и еден и 139 возрасни пациенти беа рандомизирани во групи на tenofovir disoproxil fumarate и emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate, соодветно. Основната демографија беше слична меѓу двете групи: во основа, 52.5% од пациентите беа HBeAg негативни, 47.5% HBeAg позитивни, просечно ниво на HBV DNA беше 6.5 log₁₀ копии/ml и просек на ALT беше 79 U/l, соодветно.

По терапијата од 240 седмици, 117 од 141 пациенти (83%) рандомизирани на tenofovir disoproxil fumarate имаа HBV DNA < 400 копии/ml и 51 од 79 пациенти (65%) имаа нормализација на ALT. По терапијата од 240 седмици со emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate, 115 од 139 пациенти (83%) имаа HBV DNA < 400 копии/ml и 59 од 83 пациенти (71%) имаа нормализација на ALT. Меѓу HBeAg позитивните пациенти рандомизирани на tenofovir disoproxil fumarate, 16 од 65 пациенти (25%) искусија загуба на HBeAg, а 8 од 65 пациенти (12%) искусија анти-HBe сероконверзија до 240 седмица. Кај HBeAg позитивните пациенти рандомизирани на emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate, 13 од 68 пациенти (19%) искусија загуба на HBeAg, а 7 од 68 пациенти (10%) искусија анти-HBe сероконверзија до 240 седмица. Два пациента рандомизирани на tenofovir disoproxil fumarate искусија загуба на HBsAg до 240 седмица, но не сероконверзија на анти-HBs. Пет пациенти рандомизирани на emtricitabine плус tenofovir disoproxil fumarate искусија загуба на HBsAg, при што кај 2 од овие 5 пациенти се јавила сероконверзија на анти-HBs.

Клиничка резистенција

Четиристотини дваесет и шест HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=176) пациенти, иницијално рандомизирани на двојно слепа терапија со tenofovir disoproxil fumarate, а потоа префрлени на отворена употреба на терапија со tenofovir disoproxil fumarate беа евалуирани за промени во генотипот на



HBV полимераза во споредба со почетната вредност. Генотипските евалуации направени на сите пациенти со HBV DNA > 400 копии/ml во 48-та седмица (n=39), 96-та (n=24), 144-та (n=6), 192-та (n=5), 240-та (n=4), 288-та (n=6) и 384 (n=2) на монотерапија со tenofovir disoproxil fumarate, покажаа дека не се развиле мутации поврзани со резистентност кон tenofovir disoproxil fumarate.

Двесте и петнаесет HBeAg негативни (GS-US-174-0102, n=125) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n=90) пациенти иницијално рандомизирани на двојно слепа терапија со adefovir dipivoxil, а потоа префрлени на отворена употреба на терапија со tenofovir disoproxil fumarate беа евалуирани за промени во генотипот на HBV полимераза во споредба со почетната вредност. Генотипските евалуации направени на сите пациенти со HBV DNA > 400 копии/ml во 48-та седмица (n=16), 96-та (n=5), 144-та (n=1), 192-та (n=2), 240-та (n=1), 288 (n=1) и 384 (n=2) на монотерапија со tenofovir disoproxil fumarate покажаа дека не се развиле мутации поврзани со резистентност кон tenofovir disoproxil fumarate.

Во студијата GS-US-174-0108, 45 пациенти (вклучувајќи 9 пациенти со мутации на резистентност кон lamivudine и/или adefovir dipivoxil на почетокот) примаа tenofovir disoproxil fumarate во тек на 168 седмици. Парирани генотипски податоци од HBV изолати од почетокот и во тек на третманот беа познати кај 6/8 пациенти со HBV DNA >400 копии/ml во 48-та седмица. Кај овие изолати не беа пронајдени никакви замени на аминокиселините поврзани со резистентност кон tenofovir disoproxil fumarate. Анализи на генотипот беа направени кај 5 пациенти во групата на tenofovir disoproxil fumarate по 48-та седмица. Кај ниту еден пациент не беа откриени супституции на аминокиселини поврзани со резистентност на tenofovir disoproxil fumarate.

Во студијата GS-US-174-0121, 141 пациенти со резистентност на супституции на lamivudine на почеток примаа tenofovir disoproxil fumarate во период од 240 седмици. Кумулативно, имаше 4 пациенти кои доживеаја виремична епизода (HBV DNA>400 копии/ml) при нивното последно примање на TDF. Од нив секвенцијални податоци од споредените почетни вредности и изолатите на HBV за време на третманот беа достапни за 2 од 4 пациенти. Кај овие изолати не беа откриени супституции на аминокиселини поврзани со резистентност на tenofovir disoproxil fumarate.

Во педијатриска студија (GS-US-174-0115), 52 пациенти (вклучително 6 пациенти со мутации од резистентност на lamivudine на почеток) првично примаа во слепа фаза tenofovir disoproxil fumarate во период од 72 седмици и потоа 51/52 пациенти се префрлија на отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate (TDF-TDF група). Евалуацијата на генотипот беше направена кај сите пациенти во рамките на оваа група со HBV DNA >400 копии/ml во 48-та седмица (n=6 во 72-та седмица (n=5), 96 седмица (n=4), 144 седмица (n=2), и 192 седмица (n=3). Педесет и четири пациенти (вклучувајќи 2 пациенти со мутации за отпорност на lamivudine на почетокот) на почетокот во слепа фаза примија третман со плацебо во тек на 72 седмици и 52/54 пациенти продолжија со tenofovir disoproxil fumarate (PLB-TDF група). Беа извршени генотипски евалуации врз сите пациенти во оваа група со HBV DNA > 400 копии/ml во 96 седмица (n=17), 144 седмица (n=7), и 192 седмица (n=8). Кај овие изолати не беа откриени супституции на аминокиселини поврзани со резистентност на tenofovir disoproxil fumarate.

Педијатриска популација



HIV-1: во студијата GS-US-104-0321, 87 HIV-1 инфицирани, третирани пациенти од 12 до <18 годишна возраст кои беа третирани со tenofovir disoproxil fumarate (n=45) или плацебо (n=42) во комбинација со оптимизиран режим во период од 48 седмици. Поради ограничувањата во текот на студијата, придобивката од tenofovir disoproxil fumarate во однос на плацебо не беше докажана врз основа на нивоата на плазма HIV-1 RNA во 24-та седмица. Меѓутоа, придобивка се очекува кај адолесцентната популација врз основа на екстраполација на податоците од возрастната група и компаративните фармакокинетички податоци (видете дел 5.2).

Кај пациенти кои примиле третман со tenofovir disoproxil fumarate или плацебо средниот BMD 3-резултат на лумбарната кичма беше -1.004 и -0.809 и средниот BMD 3-резултат за целото тело беше -0.866 и -0.584, соодветно на почетокот. Средната промена во 48-та седмица (крајот на двонасочно слепата фаза) беше -0.215 и -0.165 во BMD 3-резултатот за лумбарната кичма и -0.254 и -0.179 за BMD-3 резултатот на целото тело за групата на tenofovir disoproxil fumarate во споредба со групата на плацебо, соодветно. Средната вредност на пораста на BMD беше помала во групата на tenofovir disoproxil fumarate во споредба со групата на плацебо. Во 48-та седмица, шест адолесценти во групата на tenofovir disoproxil fumarate и еден адолесцент во групата на плацебо имаа значителен губиток на BMD на лумбарната кичма (дефиниран како >4% губиток). Меѓу 28 пациенти кои примале третман со tenofovir 96 недели, BMD 3-резултатот опадна за -0.341 за лумбалната кичма и -0.458 за целото тело.

Во студијата GS-US-104-0352, 97 пациенти кои го искусиле третманот на возраст од 2 до < 12 години, со стабилна, вирусолошка супресија со режими што содржеле stavudine или zidovudine биле рандомизирани за замена на stavudine или zidovudine со tenofovir disoproxil fumarate (n = 48) или за продолжување на нивниот оригинален режим (n = 49) во траење од 48 недели. Во 48 недела, 83% од пациентите во групата третирана со disoproxil fumarate и 92% од пациентите во групата третирана со stavudine или zidovudine имале HIV-1 RNA концентрации < 400 копии/ml. Разликата во пропорциите на пациентите кои го одржале нивото на < 400 копии/ml во 48 недела била главно под влијание од повисокиот број на прекини во групата третирана со tenofovir disoproxil fumarate. Кога биле исклучени податоците што недостасуваат, 91% од пациентите во групата третирана со tenofovir disoproxil fumarate и 94% од пациентите во групата третирана со stavudine или zidovudine имале HIV-1 RNA концентрации < 400 копии/ml во 48 недела.

Пријавени се намалувања во BMD кај педијатриски пациенти. Кај пациенти што примале третман со tenofovir disoproxil fumarate, или stavudine или zidovudine, средната вредност на BMD-Z на лумбалниот 'рбет изнесувала -1,034 и -0.498, а средната вредност на BMD-Z за вкупното тело изнесувала -0,471 и -0,386, соодветно, како почетна вредност. Средните промени во 48 недела (крајот на рандомизираната фаза) изнесувале 0,032 и 0,087 кај вредноста на BMD-Z и -0,184 и -0,027 кај вредноста на BMD-Z за вкупното тело, кај групите што примале stavudine или zidovudine, соодветно. Средната стапка на стекнување коскено ткиво во лумбалниот 'рбет во 48 недела било слично со групата што примала третман со tenofovir disoproxil fumarate и групата што била третирана со stavudine или zidovudine. Вкупното стекнување на коскено ткиво било помало кај групата третирана со tenofovir disoproxil fumarate во споредба со групата третирана со stavudine или zidovudine. Еден пациент третиран со tenofovir disoproxil fumarate и ниту еден пациент третиран со stavudine или zidovudine не искусиле значајно (> 4%) губење на BMD во лумбалниот 'рбет во 48 недела.



Резултатите за BMD-Z опаднале за -0,012 кај лумбалниот 'рбет и за -0,338 кај вкупното тело кај 64 пациенти кои биле третирани со tenofovir disoproxil fumarate во траење од 96 недели. Резултатите за BMD-Z не биле прилагодени според висина и тежина.

Во студијата GS-US104-0352, 4 од 89 педијатриски пациенти изложени на tenofovir disoproxil fumarate ја прекинале терапијата поради негативни реакции конзистентни со проксимална ренална тубулопатија (средна изложеност на tenofovir disoproxil fumarate во траење од 104 недели).

Хроничен хепатит Б: во студијата GS-US-174-0115, 106 HBeAg негативни и HBeAg позитивни пациенти на возраст од 12 до <18 години со хронична HBV инфекција [HBV DNA $\geq 10^5$ копии/мк, покачен серумски ALT (≥ 2 x над горната граница над нормала или со историја на покачени нивоа на серумски ALT во изминатите 24 месеци] беа третирани со tenofovir disoproxil fumarate 245 mg (како fumarate) (n=52) или плацебо (n=54) во период од 72 седмици. Пациентите не требаше претходно да имаат примано tenofovir disoproxil fumarate, туку можеа да имаат примано режим заснован на interferon (> 6 месеци пред скринингот) или каква било друга терапија без tenofovir disoproxil fumarate, која содржи. анти-HBV нуклеозидна/нуклеотидна терапија (> 16 седмици пред скринингот). Во 72-та седмица, вкупно 88% (46/52) пациенти во групата на tenofovir disoproxil fumarate и 0% (0/54) пациенти во плацебо групата имаа HBV DNA < 400 копии/ml. Седумдесет и четири проценти (26/35) од пациентите во групата на tenofovir disoproxil fumarate имаа нормализиран ALT во 72 седмица во споредба со 31% (13/42) во плацебо групата. Одговорот на третманот со tenofovir disoproxil fumarate беше споредлив кај пациенти кои не примале нуклеозидна (n=20) и кај пациенти кои примале нуклеозидна терапија (n=32), вклучително и кај пациенти резистентни на lamivudine (n=6). Деведесет и пет проценти од пациентите кои не примале нуклеозидна терапија, 84% од пациентите кои примале нуклеозидна терапија и 83% од пациентите резистентни на lamivudine постигнале HBV DNA < 400 копии/ml во 72-та седмица. Триесет и еден од 32 пациенти кои примале нуклеозидна терапија имале претходно искуство со lamivudine. Во 72 седмица, 96% (27/28) од имуно-активните пациенти (HBV DNA $> 10^5$ копии/ml, серумско ALT > 1.5 x над горната граница над нормала во групата на tenofovir disoproxil fumarate и 0% (0/32) од пациентите во плацебо групата имале HBV DNA < 400 копии/ml. Седумдесет и четири проценти (21/28) од имуно-активните пациенти во групата tenofovir disoproxil fumarate имале нормално ALT во 72 седмица во споредба со 34% (11/32) во плацебо групата.

По 72 седмици на рандомизиран третман во слепа фаза, секој пациент може да се префрли во третманот со отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate до 192 седмица. По 72 седмица, вирусолошка супресија се изврши кај оние кои примаа tenofovir disoproxil fumarate во двојно слепа фаза по која следеше отворена употреба на tenofovir disoproxil fumarate (TDF-TDF група): 86.5% (45/52) од пациентите во TDF-TDF групата имаа HBV DNA < 400 копии/ml во 192 седмица. Помеѓу пациентите кои примаа плацебо во текот на двојно слепата фаза, соодносот на испитаници со HBV DNA < 400 копии/mL нагло се зголеми откако почнаа со третманот со отворена употреба на TDF (PLB-TDF група): 74.1% (40/54) од пациентите во PLB-TDF групата имаа HBV DNA < 400 копии/ml во 192 седмица. Соодносот на пациенти со нормализирање на ALT во 192 седмица во TDF-TDF групата беше 75.8% (25/33) помеѓу оние кои беа HBeAg позитивни на почетокот и 100.0% (2 од 2 пациенти) помеѓу оние кои беа HBeAg негативни на почетокот. Сличен процент на пациенти во групите TDF-TDF и PLB-TDF (37.5% и 41.7%, соодветно) имаа сероконверзија во анти-HBe за време на 192 седмица.



Податоците за коскена минерална густина (BMD) од студијата GS-US-174-0115 се прикажани во Табела 8:

Табела 8: Евалуација на коскена минерална густина на почетокот, 72 седмица и 192 седмица

	На почеток		72 седмица		192 седмица	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Резултати на средна вредност на лумбален 'рбет (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 од промена на средната вредност на лумбалниот 'рбет (SD) од почетокот BMD Z ^a	NA	NA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Резултати од средна вредност на цело тело (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 на промена од средна вредност на цело тело (SD) од почеток BMD Z ^a	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Најмалку 6% намалување на BMD кај лумбален 'рбет ^b	NA	NA	1.9% (1 пациент)	0%	3.8% (2 пациенти)	3.7% (2 пациенти)
Најмалку 6% намалување на BMD кај цело тело ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 пациент)
Зголемување во % на средна вредност на BMD кај лумбален 'рбет	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Зголемување во % кај средна вредност на BMD кај цело тело	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Не е применливо

^a BMD Z-резултатите не се прилагодени за висина и тежина

^b Примарен безбедносен краен исход во тек на 72 седмица

Европската агенција за лекови ја одложи обврската да ги поднесе резултатите од истражувањата со Viread кај една или повеќе подгрупи од педијатриската популацијата со HIV и хроничен хепатит Б (видете дел 4.2 за информации околу употреба кај педијатриската популација);

5.2 Фармакокинетички карактеристики

Tenofovir disoproxil fumarate е пролек, естер растворлив во вода, којшто брзо се конвертира *ин vivo* во tenofovir и formaldehyde.

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



Апсорпција

По орална администрација на tenofovir disoproxil fumarate кај HIV инфицирани пациенти, tenofovir disoproxil fumarate бргу се апсорбира и се конвертира во tenofovir. Администрацијата на повеќекратни дози на tenofovir disoproxil fumarate со храна на пациенти инфицирани со HIV резултираше со средна вредност (% на концентрација во волумен), максимална концентрација (C_{max}) на tenofovir од 326 (36.6%) ng/ml., тотален волумен на лекот кој стигнал во циркулацијата во дадено време (AUC) од 3,324 (41.2%) ng/h/ml. и минимална концентрација (C_{min}) од 64.4 (39.4%) ng/ml. Максимални концентрации на tenofovir се забележани во серумот во текот на еден час од дозирањето во гладна состојба и во текот на два часа ако се земе со храна. Оралната биорасположливост на tenofovir од tenofovir disoproxil fumarate кај гладни пациенти беше приближно 25%. Администрацијата на tenofovir disoproxil fumarate со многу масно јадење ја зголеми оралната биорасположливост, со зголемување на тенофовир AUC за приближно 40% и C_{max} за приближно 14%. По првата доза на tenofovir disoproxil fumarate кај нахранети пациенти, средната вредност на C_{max} во серумот се движеше од 213 до 375 ng/ml. Сепак, администрацијата на tenofovir disoproxil fumarate со лесна храна немаше значаен ефект на фармакокинетиката на tenofovir.

Дистрибуција

По интравенозна администрација, волуменот на дистрибуција на tenofovir во состојба на баланс бил приближно 800 ml/kg. По оралната администрација на tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir се дистрибуира до повеќето ткива, со највисоки концентрации во бубрезите, црниот дроб и во цревната содржина (предклинички студии). Врзувањето *in vitro* на tenofovir за протеините на плазмата или серумските протеини било помалку од 0.7 и 7.2%, соодветно над опсегот на концентрација на тенофовир од 0,01 до 25 microgram/ml.

Биотрансформација

Студиите *in vitro* покажале дека ниту tenofovir disoproxil fumarate ниту пак tenofovir се супстрати за CYP450-ензимите. Напротив, при концентрации значително повисоки (приближно 300 пати) отколку оние набљудувани *in vivo*, tenofovir не го инхибирал метаболизмот *in vitro* на лекови посредуван од кој било од главните човечки CYP450 изоформи, вклучени во биотрансформација на лекови (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarate при концентрација од 100 micromol/l немал ефект на кој било од изоформите на CYP450 освен на CYP1A1/2, каде е забележана мала (6%), но статистички значајна редукција на метаболизмот на супстратот CYP1A1/2. Врз основа на овие податоци, малку е веројатно дека би се појавиле клинички значајни интеракции кои го вклучуваат tenofovir disoproxil fumarate и медицински производи кои се метаболизирани од страна на CYP450.

Елиминација

Tenofovir примарно се излачува преку бубрезите со гломеруларна филтрација и активен тубуларен транспорт со приближно 70-80% од дозата излачена во урината непроменета по интравенозна администрација. Вкупниот клиренс е пресметан на приближно 230 ml/h/kg (приближно 300 ml/min). Бубрежниот клиренс е пресметан на приближно 160 ml/h/kg (приближно 210 ml/min) што е над гломеруларната филтрациска стапка. Ова покажува дека активната тубуларна секреција е важен дел во елиминацијата на



tenofovir. По орална администрација, полуживотот на елиминација на tenofovir е приближно 12 до 18 часа.

Студиите покажале дека патеката на активна тубуларна секреција на tenofovir е преку влез во клетките на проксималните тубули преку човечките органски анјонски транспортери (hOAT) 1 и 3 и излез во урината преку протеинот 4 резистентен на повеќе лекови (MRP 4).

Линеарност/ нелинеарност

Фармакокинетичките параметри на tenofovir биле независни од дозата на tenofovir disoproxil fumarate над опсегот на дозата од 75 до 600 mg и не биле повлијаени со повторени дозирања на кое било ниво на дозирање.

Возраст

Не се извршени фармакокинетички испитувања кај постари лица (над 65 години).

Пол

Постојат ограничени податоци за фармакокинетиката на tenofovir кај жени и укажуваат дека не постојат големи разлики во однос на полот.

Етничка припадност

Фармакокинетиката не е посебно испитувана кај припадници на различни етнички групи.

Педијатриска популација

HIV-1: Фармакокинетиката на tenofovir беше проценувана кај 8 адолесцентни пациенти инфицирани со HIV-1 (на возраст 12 до <18 години) со телесна тежина >35 kg. Средната вредност на ($\pm$ SD) C_{max} и AUC_{tau} се $0.38 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ и $3.39 \pm 1.22 \mu\text{g/h/ml}$ соодветно. Изложеноста на tenofovir постигната кај адолесцентни пациенти кои примаа дневна доза на tenofovir disoproxil од 245 mg (во форма на fumarate) беше слична на изложеноста постигната кај возрасни кои примаа една дневна доза од 245 mg на tenofovir disoproxil (во форма на fumarate).

Хроничен хепатит Б: Стабилната изложеност на тенофовир на адолесцентни пациенти инфицирани со HBV (од 12 до <18 години) кои орално примаат дневна доза на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) беше слична со изложеноста постигната кај возрасни пациенти кои еднаш дневно примаат доза на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate).

Не беа направени фармакокинетички студии со tenofovir disoproxil (како fumarate) 245 mg таблети кај деца до 12 години или со бубрежно оштетување.

Бубрежно оштетување

Фармакокинетичките параметри на tenofovir биле одредени по администрирање на единечна доза на tenofovir disoproxil 245 mg кај 40 возрасни пациенти што не биле инфицирани со HIV и HBV и со различни степени на бубрежно оштетување. Степенот на бубрежно оштетување бил дефиниран според базичната вредност на креатинин клиренс (нормална бубрежна функција кога $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$, лесно бубрежно оштетување со $50\text{--}79 \text{ ml/min}$, умерено бубрежно оштетување со $30\text{--}49 \text{ ml/min}$, тешко оштетување со $10\text{--}29 \text{ ml/min}$). Споредено со пациенти со нормална бубрежна функција.



средната вредност на изложеноста на tenofovir (%/концентрација/волумен) се зголеми од 2,185 (12%) ng/h/ml кај пациенти со $\text{CrCl} > 80 \text{ ml./min}$ до 3,064 (30%) ng/h/ml кај пациенти со лесно оштетување, 6,009 (42%) ng/h/ml. со умерено оштетување и 15,985 (45%) ng/h/ml со тешко бубрежно оштетување. Препораките за дозирање кај пациенти со бубрежно оштетување со зголемен интервал на дозирање се очекува да резултираат во повисоки врвни концентрации на плазмата и пониски минимални концентрации (C_{min}) кај пациентите со бубрежно оштетување во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција. Не се познати клиничките импликации од ова.

Кај пациенти со терминално бубрежно заболување ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml./min}$) кои се на хемодијализа, вредностите на концентрација на tenofovir помеѓу две дијализи значително се зголемиле за време од 48 часа постигнувајќи средна вредност на максималната концентрација C_{max} од 1,032 ng/ml и средна вредност на $\text{AUC}_{0-48 \text{ часа}}$ од 42,857 ng/h/ml.

Се препорачува интервалот на дозирање на tenofovir disoproxil 245 mg (како fumarate) да се модифицира кај возрасни пациенти со креатинин клиренс $< 50 \text{ ml./min}$ или кај пациенти кои веќе имаат терминално бубрежно заболување и се на хемодијализа. (видете дел 4.2)

Не е проучена фармакокинетиката на tenofovir кај пациенти кои не се на хемодијализа, а се со креатинин клиренс $< 10 \text{ ml./min}$ и кај пациенти со терминално бубрежно заболување кои се на перитонеална или други форми на дијализа.

Фармакокинетиката на tenofovir кај педијатриски пациенти со ренално оштетување не е проучувана. Нема достапни податоци за да може да се дадат препорачани дози (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Црнодробно оштетување

Единечна доза од 245 mg на tenofovir disoproxil fumarate била администрирана кај возрасни пациенти кои не биле инфицирани HIV и HBV со различни степени на црнодробно оштетување дефинирани според класификацијата Child-Pugh-Turcotte. Фармакокинетичките карактеристики на tenofovir не биле битно сменети кај пациентите со црнодробно оштетувања што покажува дека не е потребно приспособување на дозата кај овие пациенти. Средната вредност (% на концентрација во волумен) на максималната концентрација (C_{max}) на tenofovir беше 223 (34,8%) ng/ml, а вредностите на $\text{AUC}_{0-\infty}$ беа 2,050 (50,8%) ng/h/ml кај нормални пациенти во споредба со 289 (46,0%) ng/ml и 2,310 (43,5%) ng/h/ml кај пациенти со умерено црнодробно оштетување и 305 (24,8%) ng/ml и 2,740 (44,0%) ng/h/ml кај пациенти со тешко црнодробно оштетување.

Интраклеточна фармакокинетика

Кај непролиферативни мононуклеозни клетки од човечка периферна крв, полуживотот на tenofovir diphosphate е приближно 50 часа додека пак полуживотот изнесувал приближно 10 часа кај непролиферативни мононуклеозни клетки од човечка периферна крв, стимулирани со фитохемаглутинин.



5.3 Претклинички податоци за безбедност

Неклинички студии за безбедноста на лекот покажуваат дека тој не претставува посебна опасност за луѓето. Наодите за токсичност од повторени дози кај стаорци, кучиња и мајмуни при нивоа на изложеност поголеми или еднакви на нивоа на клиничка изложеност и со можна релевантност за клиничка употреба вклучуваат токсично врз бубрезите и коските и намалување на концентрацијата на серумскиот фосфор. Токсичноста во коските била дијагностицирана како остеомалација (мајмуни) и намалена коскена минерална густина (BMD) (стаорци и кучиња). Коскената токсичност кај млади возрасни стаорци и кучиња се појави при изложеност на ≥ 5 пати од изложеноста кај педијатриските и возрасните пациенти; коскената токсичност се појави кај малолетните инфицирани мајмуни при многу висока изложеност по поткожно дозирање (≥ 40 пати од изложеноста кај пациентите). Наодите кај стаорците и мајмуните покажаа дека постои намалување во интестиналната апсорпција на фосфорот со потенцијално секундарно намалување на минералната густина на коската.

Студиите за генотоксичност покажале позитивен резултат кај тестирањето *ин витро* на глумчешката лимфоцитна линија на клетки, еднакви резултати кај еден од користените типови кај Ames тестот и слабо позитивни резултати кај UDS тест кај примарни хепатоцити од стаорци. Меѓутоа, резултатите биле негативни при тестирање *ин vivo* на микронуклеус од коскена срцевина кај глумци.

Оралните студии за карциногеност кај стаорци и глумци покажале само низок степен на дуоденални тумори при екстремно висока доза кај глумци. Овие тумори не се релевантни за луѓето.

Репродуктивните студии кај стаорци и зајаци не покажале влијание врз парењето, плодноста, бременоста или параметрите на фетусот. Меѓутоа, tenofovir disoproxil fumarate го намалил индексот на одржливост и индексот на тежина кај младенчињата во пери-постнаталните студии за токсичност при давање на токсични дози на мајката.

Активната супстанција tenofovir disoproxil fumarate и нејзините продукти од трансформацијата се трајни во околината.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список со состојки

Јадро на таблетата:

Натриум кроскармелоза

Лактоза монохидрат

Магнезиум стеарат (E572)

Микрокристална целулоза (E460)

Преджелатинизиран скроб

Филм-обвивка

Глицерол триацетат (E1518)

Хипромелоза (E464)

Индиго кармин алуминиум лејк (E132)

Лактоза монохидрат

Титаниум диоксид (E171)

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Не се потребни посебни услови за чување за овој медицински производ

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Шишенце од полиетилен (HDPE) со висока густина со полипропиленски капак кој штити од употреба на деца и содржи 30 филм-обложени таблети и силиконски гел за впивање на влага.

Достапна е следнава големина на пакување: надворешна картонска кутија којашто содржи 1x 30 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за фрлање

Кој било неискористен медицински производ или потрошен материјал треба да се фрли во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Медикофармација д.о.о.е.л
Борис Трајковски 286
1000 Скопје
Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ТРГОВИЈА

15-2215/10

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРУВАЊЕ/ОБНОВА НА ОДОБРУВАЊЕТО

28/09/2010

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈАТА НА ТЕКСТОТ

11/2017



EUAPR17MK OCT17

