

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ictady, 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 105 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoniebieskie tabletki powlekane w kształcie migdała, o wymiarach około 17,0 mm x 10,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenie HIV-1

Produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1.

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

Produkt leczniczy, Ictady 245 mg, tabletki powlekane jest również wskazany do leczenia młodzieży z zakażeniem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

Podejmując decyzję o zastosowaniu produktu leczniczego Ictady u pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B

Produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1).
- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV i (lub) przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

HIV-1 i przewlektroby typu B. apalenie wektroby typu B

Dorośli i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg Zalecana dawka produktu leczniczego Ictady w leczeniu HIV lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

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

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

Czas trwania leczenia dorosłych i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

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

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

Nie zaleca się przerywania leczenia u pacjentów dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B stosuje się mniejsze dawki tenofowiru dizoproksylu. Ponieważ produkt leczniczy Ictady jest dostępny wyłącznie w postaci tabletek powlekanych o mocy 245 mg, nie jest on odpowiedni dla dzieci w wieku od 2 do <12 lat. Należy sprawdzić, czy dostępne są inne, odpowiednie postaci leku.

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

Pominięta dawka

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenofowiru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min). Z tego powodu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek tenofowir dizoproksylu należy stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści z leczenia są większe niż możliwe zagrożenia. U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min zaleca się dostosowanie odstępów między kolejnymi dawkami.

Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)

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

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

Jeśli podanie mniejszej dawki jest niemożliwe, można podawać tabletki powlekane 245 mg, zachowując dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami. Dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki wskazują, że podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu co 48 godzin jest możliwe u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych wirusem HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą hemodializy. Nie zostało to jednak potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Jeśli podanie mniejszej dawki nie jest możliwe i nie ma dostępu do innego leczenia, tabletki powlekane o mocy 245 mg można podawać w następujących, dłuższych odstępach czasu:

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

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

Powyższe zmodyfikowane przerwy między kolejnymi dawkami nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami tenofowiru w postaci tabletek powlekanych o mocy 245 mg nie jest optymalna i może prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Z tego powodu należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4 i 5.2).

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

Sposób podawania

Tabletki powlekane Ictady należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

U pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych w wyjątkowych przypadkach produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane można podać bezzwłocznie po rozkruszeniu i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem dizoproksylu każdemu pacjentowi zakażonemu HBV należy zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała HIV (patrz poniżej *Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu B*).

HIV-1

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

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

Leczenie obejmujące trzy nukleozydy lub nukleotydy

Istnieją doniesienia na temat wysokiego odsetka przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz powstania oporności na wczesnym etapie leczenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną w pojedynczej dawce dobowej.

Wpływ na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po 2–4 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 3–6 miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Postępowanie związane z nerkami

Jeżeli u dorosłego pacjenta otrzymującego tenofowir dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego). Jeśli u dorosłego pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $<1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylu. Przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek leczonych tenofowirem dizoproksylu notowano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub jednoczesnym stosowaniu wielu NLPZ. Jeśli tenofowir dizoproksylu jest podawany w skojarzeniu z NLPZ, należy odpowiednio monitorować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono występowanie większego ryzyka zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów wymagane jest uważne monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, mogące objawiać się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz mogące niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalików bliższych nerki, wywołanymi przez dizoproksyl tenofowir (patrz punkt 4.8).

Dizoproksyl tenofowir może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density). U pacjentów zakażonych HIV podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowir dizoproksylu ze stawudyną w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco wyższe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksylu. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było istotnie wyższe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie obserwowano podwyższonego ryzyka złamań ani dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenie gęstości mineralnej kości obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań należy rozważyć alternatywne

schematy leczenia. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi występowanie zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

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

Przerwanie leczenia tenofowirem dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Równoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wpływ na kości

Tenofowir może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowirem dizoproksylu zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niejasny (patrz punkt 5.1).

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

Schorzenia wątroby

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

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

Zaostrzenia zapalenia wątroby

Zaostrzenia podczas leczenia: samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są dość częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej u niektórych pacjentów aktywność AlAT w surowicy może ulec zwiększeniu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby zwiększonej aktywności AlAT w surowicy nie towarzyszy na ogół wzrost stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacja czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby wskutek zaostrzenia zapalenia wątroby i z tego powodu konieczne jest ich ściśle monitorowanie podczas leczenia.

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

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie ciężkie, a czasami prowadzą do zgonu.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów z równoczesnym wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W niektórych przypadkach istnieją dowody, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania terapii przeciwtretowirusowej u kobiet w ciąży mającej na celu zapobieganie wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zarażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na niepowodujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, co może doprowadzić do wystąpienia ciężkich objawów klinicznych lub nasilenia objawów. Zazwyczaj reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej. Właściwymi przykładami są zapalenie siatkówki wywołane przez wirus cytomegalii, uogólnione i (lub) ogniskowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Donoszono także o przypadkach chorób autoimmunologicznych (np. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednakże czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia jest wieloczynnikowa (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, wyższy wskaźnik masy ciała), o przypadkach martwicy kości donoszono zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium infekcji HIV i (lub) w trakcie długotrwałej ekspozycji na skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe. Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku bólu i sztywności stawów lub trudności z poruszaniem się.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Lek Ictady, 245 mg, tabletki powlekane zawiera laktozę.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) sodu w tabletkce powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produktu leczniczego Ictady nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowir dizoproksylu lub alafenamid tenofowiru.

Produktu leczniczego Ictady nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

Dydanozyna

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

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

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

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

Ze względu na to, że takrolimus może wpływać na czynność nerek, zalecane jest ścisłe monitorowanie podczas jego równoczesnego podawania z tenofowirem dizoproksylu.

Inne interakcje

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

Tabela 1: Interakcje między tenofowirem dizoproksylu a innymi produktami leczniczymi

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

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

Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

<p>Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg 1 x d./ 400 mg 1 x d.) + Atazanawir/Rytonawir (300 mg 1 x d./ 100 mg 1 x d.) + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoprosylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoprosylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoprosylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	---

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

<p>Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg 1 x d./ 400 mg 1 x d.) + Efawirenz/Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru (600 mg 1 x d./ 200 mg 1 x d./ 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoprosylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg 1 x d./ 400 mg 1 x d.) + Emtrycytabina/Rylpiwiryna/ Dizoprosyl tenofowiru (200 mg 1 x d./ 25 mg 1 x d./ 300 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoprosylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

<p>Ledipaswir/ Sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + Dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/ Dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	---

<p>Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Atazanawir/Rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicytatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>
--	---	---

<p>Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Darunawir/ Rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoprosylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoprosylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoprosylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	---

<p>Sofosbuwir, Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Lopinawir/Rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	--

<p>Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Raltegrawir (400 mg 2 × d.) + Emtrycytabina/ Dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
---	---	---

<p>Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Efawirenz/Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>
<p>Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/Rylpiwiryna/Dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

<p>Sofosbuwir/Welpataswir/ Woksylaprewir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg 1 x d.)³ + Darunawir (800 mg 1 x d.) + Rytonawir (100 mg 1 x d.) + Emtrycytabina/Dizoproksyl Tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nd.</p> <p>GS--331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nd.</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 4</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	---

<p>Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + Efawirenz/ Emtrycytabina/ Tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 x d./ 200 mg 1 x d./ 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>
--	---	--

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

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

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

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane na podstawie dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują, że tenofowir dizoproksylu wywołuje wady rozwojowe lub wywiera toksyczny wpływ na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

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

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

Karmienie piersią

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

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a narażenie dziecka poprzez mleko matki uznaje się za znikome. Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowir mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę zaleca się, aby matki zakażona HIV nie karmiła piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia tenofowirem dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B: u pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących tenofowir zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Badania kliniczne dotyczące HIV-1:

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

nieleczonych dorosłych pacjentów poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg (n = 299) lub stawudyny (n = 301) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.

Badania kliniczne dotyczące wirusowego zapalenia wątroby typu B:

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

Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:

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

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

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

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

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

Działania niepożądane przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem. Częstość występowania określono w następujący sposób: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2: Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z tenofowirem dizoproksyłu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Częstość występowania	Tenofowir dizoproksyłu
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo często:	hipofosfatemia ¹
Niezbyt często:	hipokaliemia ¹
Rzadko:	kwasicca mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	zawroty głowy
Często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
Często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Rzadko:	stłuszczenie wątroby ³ , zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Bardzo często:	wysypka
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Niezbyt często:	rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:	osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niekiedy przyczyniająca się do złamań) ^{1,2} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconiego)
Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ² , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	astenia
Często:	zmęczenie

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

² To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu do tenofowiru dizoproksyłu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyłu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B: *Zaburzenia czynności nerek*

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

Kwasica mleczanowa

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

HIV-1:

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na niepowodujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Donoszono także o przypadkach chorób autoimmunologicznych (np. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); jednakże zgłaszany czas do wystąpienia objawów jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

O przypadkach martwicy kości donoszono zwłaszcza u pacjentów z dobrze poznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium infekcji HIV lub w trakcie długotrwałej ekspozycji na skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia

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

Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

U pacjentów zakażonych HBV po przerwaniu leczenia tego zakażenia wystąpiły potwierdzone klinicznie i laboratoryjnie objawy zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

HIV-1

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch randomizowanych badaniach (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 2 do <18 lat)

zakażonych HIV-1 otrzymujących tenofowir dizoproksylu (n = 93) lub placebo/czynną substancję porównawczą (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych tenofowirem dizoproksylu były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz punkty 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i 5.1).

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

W badaniu GS-US-104-0352, 8 spośród 89 (9,0%) pacjentów narażonych na tenofowir dizoproksylu (mediana okresu narażenia na tenofowir dizoproksylu wynosiła 331 tygodni) przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek.

U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru.

. . Siedmiu pacjentów miało szacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m² pc. Spośród nich, u dwóch pacjentów wystąpiło klinicznie znaczące zmniejszenie szacowanego GFR, który uległ poprawie po przerwaniu stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Tenofowir dizoproksylu może powodować nefrotoksyczność, dlatego zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych tenofowirem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Stosowanie tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

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

Dane dotyczące HIV

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

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

Badania kliniczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg tenofowiru dizoproksylu na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki

wskazują, że pacjenci, u których wirus HIV wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną odpowiedź na terapię tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/mm³, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4 log₁₀ kopii/ml (u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło <5 000 kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253 pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

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

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślełą próbą i z kontrolą aktywnym lekiem oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg w porównaniu do stawudyny podczas stosowania w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 279 komórek/mm³, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,91 log₁₀ kopii/ml, 19% pacjentów miało objawowe zakażenie HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów stratyfikowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. 43% pacjentów miało początkowe miano wirusa >100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła <200 komórek/ml.

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

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

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

Dane dotyczące HBV

Działanie przeciwwirusowe przeciwko HBV in vitro: Działanie przeciwwirusowe tenofowiru dizoproksylu przeciwko HBV wykazano *in vitro* w linii komórkowej HepG2 2.2.15. Wartości EC₅₀ dla tenofowiru wyniosły 0,14–1,5 μmol/l przy wartościach CC₅₀ (stężenia cytotoksyczności 50%) >100 μmol/l.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

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

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

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

* p-wartość względem adefowiru dipiwoksylu <0,05.

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

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

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

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

nd. = nie dotyczy

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

Odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 405) po połączeniu badań GS-US-174-0102 oraz GS-US-174-0103. 49 z 51 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. 73% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 69% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło

odpowieź całkowitą na leczenie; 90% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 88% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło supresję miana DNA HBV <400 kopii/ml. Wszyscy pacjenci z prawidłową początkową aktywnością AlAT i 88% pacjentów z nieprawidłową początkową aktywnością AlAT osiągnęli supresję miana DNA HBV <400 kopii/ml.

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

W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (245 mg tenofowiru dizoproksylu lub 10 mg adefowiru dipiwoksyli) bez przerywania leczenia dokonano zmiany leku na tenofowir dizoproksylu podawany metodą otwartej próby. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna utrzymywały się podczas leczenia tenofowirem dizoproksylu (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

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

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

^b 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.

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

^e 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^f 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.

^g 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^h 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby.

ⁱ 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia metodą otwartej próby.

^j 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby.

^k U jednego pacjenta z tej grupy ujemny wynik oznaczenia HBsAg stwierdzono po raz pierwszy podczas wizyty w 240. tygodniu i utrzymywał się on podczas trwania badania aż do czasu zakończenia gromadzenia danych. Zanik HBsAg u tego pacjenta potwierdzono ostatecznie podczas kolejnej wizyty.

^l 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^m 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby.

ⁿ Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po włączeniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby (KM-tenofowir dizoproksyl).

^o 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^p 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby.

nd. = nie dotyczy

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

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

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

^b 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia metodą otwartej próby.

^c 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksyli metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksyli metodą otwartej próby.

- ^d Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT ponad górną granicę normy.
- ^e 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia metodą otwartej próby.
- ^f 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.
- ^g Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po włączeniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).
- ^h 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia metodą otwartej próby.
- ⁱ 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.
- ^j 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia metodą otwartej próby.
- ^k 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.
- ^l Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po włączeniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby (KM-tenofowir dizoproksyl).
- ^m 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia metodą otwartej próby.
- ⁿ 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.
- ^o 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia metodą otwartej próby.
- ^p 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.

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

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

	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 250 ^c	Zmiana adefowiru dipiwoksylu 10 mg na tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 125 ^d	Tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 176 ^c	Zmiana adefowiru dipiwoksylu 10 mg na tenofowir dizoproksylu 245 mg n = 90 ^d
Odpowiedź histologiczna ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

^c 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie nie więcej niż 192 tygodnie leczenia metodą otwartej próby.

^d 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie nie więcej niż 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylu metodą otwartej próby.

Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg lub tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiremią (miano DNA HBV $\geq 1\ 000$ kopii/ml) podczas przyjmowania adefowiru dipiwoksylu w dawce 10 mg przez ponad 24 tygodnie. W chwili rozpoczęcia badania 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowirem dizoproksylu i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną w skojarzeniu z tenofowirem dizoproksylu było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV <400 kopii/ml (<69 j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (p = 0,672). Ponadto niewykrywalne miano DNA HBV [<169 kopii/ml (<29 j.m./ml); granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV] stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (p = 0,504). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu podawane metodą otwartej próby. Długookresowe badania mające na celu ocenę stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu u pacjentów z zakażeniem HBV bez innych zakażeń współistniejących są w toku.

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

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108 przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą lekiem aktywnym, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tenofowiru dizoproksylu (n = 45), emtrycytabiny w skojarzeniu z tenofowirem dizoproksylu (n = 45) i entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej tenofowirem dizoproksylu początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8 log₁₀ kopii/ml, a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. 42% (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) w chwili rozpoczęcia badania występowały mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do $\geq 0,5$ mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące <2 mg/dl.

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

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

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

Badanie 174-0108			
Parametr	Tenofowir dizoproksylu 245 mg (n = 45)	Emtrycytabina 200 mg/ tenofowir dizoproksylu 245 mg (n = 45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
Brak tolerancji (całkowite przerwanie leczenia badanym lekiem z powodu działania niepożądanego, które wystąpiło podczas leczenia) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potwierdzony wzrost stężenia kreatyniny w surowicy do $\geq 0,5$ mg/dl w porównaniu do wartości początkowej lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA HBV n (%) <400 kopii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
AIAT (%) Prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2-punktowy spadek CPT w porównaniu do wartości początkowej n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej	-0,8	-0,9	-1,3
Średnia zmiana w skali MELD w porównaniu do wartości początkowej	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-wartość dla porównania grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir względem grupy leczonej entekawirem = 0,622,

^b p-wartość dla porównania grup otrzymujących leczenie skojarzone zawierające tenofowir względem grupy leczonej entekawirem = 1,000.

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu oceniano w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu (GS-US-174-0121)

z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiremią (DNA HBV $\geq 1\ 000$ j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u 5 pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej tenofowirem dizoproksyłu i do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksyłu. Wyjściowa charakterystyka demograficzna była podobna dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log₁₀ kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

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

Oporność kliniczna

U 426 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176) początkowo losowo przydzielonych do grupy otrzymującej leczenie tenofowirem dizoproksyłu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowirem dizoproksyłu metodą otwartej próby oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) i 384. (n = 2) tygodniu otrzymujących tenofowir dizoproksyłu w monoterapii wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowir dizoproksyłu.

U 215 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) początkowo losowo przydzielonych do grupy otrzymującej leczenie adefowirem dipiwoksyłu metodą podwójnie ślepej próby, a następnie leczonych tenofowirem dizoproksyłu metodą otwartej próby oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) i 384. (n = 2) tygodniu otrzymujących tenofowir dizoproksyłu w monoterapii wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na tenofowir dizoproksyłu.

W badaniu GS-US-174-0108, 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyłu na początku badania) otrzymywało tenofowir dizoproksyłu przez okres do 168 tygodni. Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia były dostępne dla 6/8 pacjentów z mianem DNA HBV >400 kopii/ml w 48. tygodniu. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksyłu. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksyłu po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksyłu.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofovir dizoproksylu lub placebo, wartości początkowe średniego wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio -1,004 i -0,809, a dla całego kośćca -0,866 i -0,584. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy z podwójnie ślepą próbą) w grupach otrzymujących tenofovir dizoproksylu i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik wzrostu BMD w grupie otrzymującej tenofovir dizoproksylu był mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu 6 nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej tenofovir dizoproksylu i 1 nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie >4%). W grupie 28 pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylu przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do <12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną, podczas leczenia schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której stawudynę lub zydowudynę zastąpiono tenofowirem dizoproksylu (n = 48) lub do grupy, w której kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu 83% pacjentów w grupie otrzymującej tenofovir dizoproksylu i 92% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 <400

kopii/ml. Na różnicę w odsetku pacjentów, u których utrzymało się miano <400 kopii/ml w 48. tygodniu, wpływ miała głównie większa liczba przypadków przerwania leczenia w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu i 94% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 <400 kopii/ml w 48. tygodniu.

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

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

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: W badaniu GS-US-174-0115, 106 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w wieku od 12 do <18 lat z przewlekłym zakażeniem HBV [miano DNA HBV $\geq 10^5$ kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy (≥ 2 x górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych tenofowirem dizoproksylu w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni tenofowirem dizoproksylu, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (>6 miesięcy przed okresem przesiewowym) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydamy niezawierające tenofowiru dizoproksylu (>16 tygodni przed okresem przesiewowym). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylu i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. 74% (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). 95% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy, 84% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV <400 kopii/ml w 72. tygodniu. 31 z 32 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydamy było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV $\geq 10^5$ kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylu i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV <400 kopii/ml. 75% (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

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

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

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

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

Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	1,9% (1 pacjent)	0%	3,8% (2 pacjentów)	3,7% (2 pacjentów)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 6% ^b	nd.	nd.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacjent)
Średnie procentowe zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Średnie procentowe zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

nd. = nie dotyczy

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

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa w 72. tygodniu

W badaniu GS-US-174-0144, 89 pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, w wieku od 2 do < 12 lat, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg do maksymalnej dawki 245 mg (n = 60) lub placebo (n = 29) raz na dobę przez 48 tygodni. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, musieli mieć miano DNA HBV > 105 kopii/ml (~ 4,2 log₁₀ j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skriningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 7% (2/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml). Sześćdziesiąt sześć procent (38/58) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AIAT w 48. tygodniu w porównaniu do 15% (4/27) w grupie otrzymującej placebo. Dwadzieścia pięć procent (14/56) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru i 24% (7/29) pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej dizoproksyl tenofowiru osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu.

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

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

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

	Początek badania	48. tydzień
--	------------------	-------------

	TDF	PLB	TDF	PLB
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania ^a	nd.	nd.	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	18,3% (11 osób)	6,9% (2 osoby)
Zmniejszenie BMD całego kośćca o co najmniej 4% ^b	nd.	nd.	6,7% (4 osoby)	0%
Średnie % zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa ^b	nd.	nd.	3,8%	7,6%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,5%	8,9%

nd. = nie dotyczy.

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

^b Drugorzędowy punkt końcowy w 48. tygodniu

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Jednakże podawanie tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Wiek

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu 40 dorosłym pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia określonymi w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (czynność prawidłowa – CrCl >80 ml/min; lekkie zaburzenia – CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia – CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia – CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) ng·h/ml u osób z CrCl >80 ml/min do 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml i 15 985 (45%) ng·h/ml u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy spodziewać się, iż podczas podawania leku w zaleconych dawkach pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy C_{\min} niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznane.

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

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

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

Nie badano farmakokinetyki tenofowiru u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych, na podstawie których można sformułować zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Ocena ryzyka dla środowiska

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna 112 (E 460)

Skrobia żelowana kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Indygotyna, lak (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol 4000 (E 1521)
Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po pierwszym otwarciu: 30 dni, gdy produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z wieczkiem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych i pojemnik z HDPE z żelem krzemionkowym.

Wielkości opakowań:

30 (1 x 30) tabletek powlekanych

90 (3 x 30) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rivopharm Ltd.,
17 Corrig Road, Sandyford
Dublin 18
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23387

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.09.2016

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

27.01.2021