

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenofovir Polpharma, 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 172,06 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane barwy jasnoniebieskiej, owalne, obustronnie wypukłe o wymiarach: 17,4 mm - 17,9 mm (długość) x 8,1 mm - 8,6 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenie HIV-1

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

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

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

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Tenofovir Polpharma 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 Tenofovir Polpharma, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym (patrz punkt 5.1).

- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Produkt Tenofovir Polpharma, 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, 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

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

Dawkowanie

HIV-1 i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

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

Decyzję o leczeniu dzieci 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 jest nieznan. 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) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. Przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu stabilnej supresji wirusologicznej (tj. przez co najmniej 3 lata), pod warunkiem 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 zaleca się regularną ponowną ocenę w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

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 stosowane są zmniejszone dawki tenofoviru (substancji czynnej produktu Tenofovir Polpharma) w leczeniu zakażenia HIV-1 i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Ponieważ produkt Tenofovir Polpharma jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych o mocy 245 mg, nie nadaje się do stosowania u dzieci w wieku od 2 do <12 lat. Należy sprawdzić dostępność innych odpowiednich produktów leczniczych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tenofoviru dizoproksylu u dzieci zakażonych HIV-1 ani u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Pominięta dawka

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dorośli

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenofoviru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek tenofoviru dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają zagrożenia. U dorosłych pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, zaleca się podawanie tenofoviru dizoproksylu 33 mg/g granulatu w celu zapewnienia zmniejszonej dawki dobowej tenofoviru dizoproksylu. Tenofovir Polpharma nie jest dostępny w postaci granulatu a kiedy wystąpi konieczność przyjęcia tej postaci, należy zastosować inny produkt leczniczy zawierający tenofovir dizoproksyl.

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

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

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

U pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu, można wydłużyć przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami produktu Tenofovir Polpharma, 245 mg, tabletki powlekane. Podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu co 48 godzin jest możliwe w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy, ale nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

U pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu i w przypadku braku dostępu do leczenia alternatywnego, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami produktu Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane:

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

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

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie 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 jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Sposób podawania

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

Jednak w wyjątkowych przypadkach (u pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych) Tenofovir Polpharma, 245 mg, tabletki powlekane można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

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

HIV-1

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Tenofovir Polpharma nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowiru dizoproksylu lub tenofowiru alafenamidu.
- Produktu Tenofovir Polpharma nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem.
- Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny (patrz punkt 4.5).

Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

Wpływ na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie związane z nerkami

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

Jednoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

Należy unikać podawania tenofowiru dizoproksylu jednocześnie 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 jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień monitorować czynność nerek.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania 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 dizoproksyl należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają potencjalne zagrożenia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i u pacjentów wymagających hemodializy stosowanie tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, 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, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego 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 tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, oba stosowane 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 dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco wyższe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem 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, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań.

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

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

Wpływ na nerki

Działania niepożądane ze strony nerek odpowiadające zaburzeniom czynności kanalikula 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 dizoproksyl 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 kanalikula bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie nerek należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia tenofowiru dizoproksylem. Przerwanie leczenia tenofowiru dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Jednoczesne podawanie i ryzyko działania nefrotoksycznego

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wpływ na kości

Tenofowir Polpharma może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowiru dizoproksylem zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

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

Schorzenia wątroby

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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.

Zaostrzenie zapalenia wątroby

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

Zaostrzenie po przerwaniu leczenia: 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, jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego zaostrzenia, w tym przypadki kończące się 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.

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami prowadzące do zgonu, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

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

Jednoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B: ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV tenofowir dizoproksyl należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV.

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem 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 nasila się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie aktywności ALAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz powyżej *Zaostrzenie zapalenia wątroby*.

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C
Wykazano, że jednoczesne 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 jednoczesnym 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 jednocześnie z tenofowirem dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydu 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 nukleotydu, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy

ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Osoby w podeszłym wieku

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

Laktoza

Produkt Tenofovir Polpharma 245 mg, tabletki powlekane, zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

Produktu Tenofovir Polpharma nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tenofowir dizoproksyl lub tenofowir alafenamid.

Produktu Tenofovir Polpharma nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem.

Dydanozyna

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

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Ponieważ tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, 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) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

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

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

Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między tenofowirem dizoproksylem 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 dizoproksylem a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowiru dizoproksylu
LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir/rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir/rytonawir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Lopinawir/rytonawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir (300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.)	Darunawir: Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru. Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4). 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 tenofowiru dizoproksylu 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 tenofowirem dizoproksylem wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Adefowir dipiwoksylu	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem (patrz punkt 4.4).
Entekawir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Podczas jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 x d.) + Darunawir/rytonawir (800 mg 1 x d./100 mg 1 x d.) + Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksylu (200 mg/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 jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu 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, dizoproksyl 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>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>Tenofowir: AUC: ↑ 98% 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<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: ↔</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>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</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 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.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl 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:</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p>

	<p>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>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.) +</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w</p>

<p>emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</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>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 efawirenu może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze</p>

<p>(400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</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>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>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>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. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (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 odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

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

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Podczas jednoczesnego 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 znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W piśmiennictwie wykazano, że ekspozycja na tenofowiru dizoproksyl w trzecim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko przeniesienia HBV z matki na dziecko, jeśli tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl (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 ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą. 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 niemowlęta zasadą jest zalecenie, aby matki zakażone HIV nie karmiły 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 dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia tenofowirem dizoproksylem zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

HIV-1: można spodziewać się, że u około jednej trzeciej pacjentów w następstwie leczenia tenofowirem dizoproksylem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wystąpią działania niepożądane. Są to zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Około 1% dorosłych pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem wystąpią działania niepożądane, z których większość jest lekka. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym tenofowiru dizoproksylem 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 do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w Tabeli 2.

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

Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B: ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślełą próbą, w których 641 dorosłym pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, podawano przez 48 tygodnie leczenie tenofowiru dizoproksylem w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowiru dipiwoksylu 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, tempo rocznego pogorszenia się czynności nerek od rozpoczęcia badania, zgłoszone u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem 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 czynną grupą kontrolną (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W grupie leczonej tenofowiru dizoproksylu 7% pacjentów zaprzestało leczenia 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 było statystycznie znaczących różnic pomiędzy połączonymi grupami otrzymującymi tenofowir a grupą leczoną entekawirem. Po 168 tygodniach 16% (7/45) pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem, 4% (2/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem oraz 14% (3/22) pacjentów z grupy leczonej entekawirem wykazało brak tolerancji. 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem, 13% (6/45) pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem 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 dizoproksylem, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylu oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego wynosiła 18% (8/45) w grupie leczonej tenofowirem dizoproksylem, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem oraz 9% (2/22) w grupie leczonej entekawirem.

Osoby z wysokim wynikiem oceny w skali CPT na początku badania 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 pacjentów z

opornością na lamiwudynę pacjentów otrzymywało leczenie tenofowirem dizoproksylem (n = 141) lub emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem (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 działań niepożądanych są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

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

Częstość występowania	Tenofowir dizoproksylu
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
bardzo często:	hipofosfatemia ¹
niezbyt często:	hipokaliemia ¹
rzadko:	kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
bardzo często:	zawroty głowy
często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
niezbyt często:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
często:	zwiększona aktywność aminotransferaz
rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
bardzo często:	wysypka
rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
niezbyt często:	rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
rzadko:	osteomalacja (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) ^{1, 2} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie

	nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ² , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia
często:	zmęczenie

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ produkt Tenofovir Polpharma 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 kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie 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 tenofowiru dizoproksylu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia tenofowiru dizoproksylem, w tym zgon.

HIV-1

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Martwica kości

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

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zaostrzenia zapalenia wątroby podczas leczenia

W badaniach z udziałem pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami obserwowane podczas leczenia zwiększenie aktywności AIAT > 10-krotne w stosunku do górnej granicy normy i > 2-krotne w stosunku do

wartości początkowej wystąpiło u 2,6% pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem. Mediana czasu do początku zwiększania aktywności AIAT podczas leczenia wynosiła 8 tygodni; zwiększenie to ustępowało wraz z kontynuacją leczenia i w większości przypadków było związane ze zmniejszeniem miana wirusa $\geq 2 \log_{10}$ kopii/ml, poprzedzającym lub następującym jednocześnie ze zwiększeniem aktywności AIAT. Podczas leczenia zalecane jest okresowe monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

U pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia tego zakażenia wystąpiły dowiedzione 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 z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, otrzymujących tenofowiru 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 tenofowiru dizoproksylu były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz punkty 4.8 *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i punkt 5.1).

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

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

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też

należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ tenofowiru dizoproksylu może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Tenofovir Polpharma (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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest solą kwasu fumarowego - prekursora leku tenofowiru dizoproksylu. Tenofowir dizoproksyl 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 konstitutywnie ekspresowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC, ang. *peripheral blood mononuclear cells*). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkurowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydom, 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 50% (EC₅₀) laboratoryjnego szczepu typu „dzikiego” HIV-1_{IIIB} wynosi 1-6 µmol/l w liniach komórek limfoidalnych, a EC₅₀ dla pierwotnych szczepów HIV-1 podtypu B badanych w PBMC - wynosi 1,1 µmol/l. W pierwotnych monocytach (makrofagach) tenofowir działa również na podtypy A, C, D, E, F, G oraz O HIV-1 oraz na HIVBaL. W warunkach *in vitro* tenofowir działa na HIV-2, przy EC₅₀ wynoszącym 4,9 µmol/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 zakażeni są szczepami z mutacją K65R (patrz punkt 4.4). Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwości 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 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 dizoproksylem tenofowirem w dawce 245 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym dorosłym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg 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, wartość p = 0,0008). Odpowiedź przeciwwirusowa na tenofowir dizoproksyl utrzymywała się przez 48 tygodni (DAVG₄₈ wynosiła -0,57 log₁₀ kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, 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 pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. Czterdzieści trzy procent pacjentów miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła < 200 komórek/ml.

Analiza celowości leczenia wykazała (brakujące dane i zmiana terapii przeciwretrowirusowej (ART, ang. *antiretroviral therapy*) były traktowane jako niepowodzenie terapii), że w 48. tygodniu leczenia udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 kopii/ml i 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 80% i 76% w grupie otrzymującej 245 mg 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 dizoproksylem w dawce 245 mg.

Mutacja K65R pojawiła się u nieco wyższego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej fumaran tenofowiru 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 jednocześnie. 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 rozwinięcia się mutacji K65R. U jednego pacjenta z grupy leczonej dizoproksylem tenofowiru rozwinęła się w wirusie substytucja K70E. Zarówno analizy genotypowe, jak i fenotypowe nie wskazywały na inne drogi powstawania oporności na tenofowir.

Dane dotyczące HBV

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

Oporność: nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na tenofowiru 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, i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Wśród leczonych pacjentów byli pacjenci dotychczas nieleczeni, uprzednio leczeni lamiwudyną lub adefowirem dipiwoksylu oraz pacjenci z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania. Wykazano również korzyści odnośnie odpowiedzi histologicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.

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

Wyniki uzyskane u ciągu 48 tygodni z dwóch randomizowanych badań fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, porównujących tenofowir dizoproksyl z adefowirem dipiwoksylem 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 dizoproksyl znacząco przewyższał adefowir dipiwoksyl 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 tenofowiru dizoproksylem w dawce 245 mg było również związane ze znacząco większą liczbą pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia adefowiru dipiwoksylem 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 większy odsetek pacjentów w grupie leczonej tenofowiru dizoproksylu niż w grupie leczonej adefowirem dipiwoksylem miał znormalizowaną aktywność AlAT i osiągnął zanik HBsAg w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

Tabela 3: parametry skuteczności u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 48. tygodniu.

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

* wartość p *versus* adefowir 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 AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT ponad górną granicę normy.
- nd. = nie dotyczy.

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

Odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylem była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AlAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AlAT (n = 405) po połączeniu badań GS-US-174-0102 oraz GS-US-174-0103.

49 z 51 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. 73% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 69% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie; 90% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 88% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło supresję miana DNA HBV < 400 kopii/ml. Wszyscy pacjenci z prawidłową początkową aktywnością 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, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na tenofowiru dizoproksylu w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 77% i 61% pacjentów kontynuowało badanie do 384. tygodnia. W 96., 144., 192., 240., 288. i 384. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia tenofowiru dizoproksylu (patrz Tabele 4 i 5 poniżej).

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

Parametr ^a	Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 250						Adefowir dipiwoksyl 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 125					
Tydzień	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^l	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 (%) HBeAg zanik/serokonwersja	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
HBsAg zanik/serokonwersja	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

- a. W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. *long term evaluation*) liczba pacjentów, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.
- b. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- c. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- d. Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT przekraczającą górną granicę normy.
- e. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- f. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- g. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- h. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- i. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- j. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- k. U jednego pacjenta z tej grupy ujemny wynik oznaczenia HBsAg stwierdzono po raz pierwszy podczas wizyty w 240. tygodniu i utrzymywał się on podczas trwania badania aż do zakończenia poboru danych. Jednak, utrata HBsAg u tego pacjenta została ostatecznie potwierdzona podczas kolejnej wizyty.
- l. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- m. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- n. Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).
- o. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- p. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- nd. = nie dotyczy

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

Parametr ^a	Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)											
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 176						Adefowir dipiwoksyl 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 90					
Tydzień	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA HBV (%) < 400 kopii/ml (< 69 j.m./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
AIAT (%) Znormalizowana AIAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg zanik/serokonwersja	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20 6/	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg zanik/serokonwersja	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	5 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 przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 384. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również liczba pacjentów, którzy ukończyli 384-tygodniowe leczenie, są ujęte w mianowniku.
- b. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- c. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- d. Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności ALAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością ALAT przekraczającą górną granicę normy.
- e. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- f. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- g. Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).
- h. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- i. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodnie leczenia tenofowiru dizoproksyłu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- j. 48 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksyłu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- k. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodnie leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.
- l. Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).
- m. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- n. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 240 tygodni leczenia tenofowiru dizoproksyłu z zastosowaniem metody otwartej próby.
- o. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.
- p. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 336 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby.

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

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

	Badanie 174-0102 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg)		Badanie 174-0103 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg)	
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 250 ^c	Adefowir dipiwoksyl 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 125 ^d	Tenofowir dizoproksyl 245 mg n = 176 ^c	Adefowir dipiwoksyl 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksyl 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 histologii obejmowała wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji wątroby (brak = wykluczenie) w 240. tygodniu. Wykluczono odpowiedź po dodaniu emtrycytabiny (łącznie 17 pacjentów w obu badaniach).
- b. Poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella.
- c. 48 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

- d. 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylen z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia tenofowirem dizoproksylen z zastosowaniem metody otwartej próby.

Doświadczenie pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksyłu lub 245 mg tenofowiru dizoproksyłu i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiremią (miano DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml) podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksyłu przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej tenofowiru dizoproksyłu i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksyłu 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 tenofowiru dizoproksyłu i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksyłu (p = 0,672). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV (< 169 kopii/ml [< 29 j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylen i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylen (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 dizoproksyl metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylen u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

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

W randomizowanym badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fumaranu tenofowiru dizoproksyłu (n = 45), emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksyłu (n = 45) lub entekawiru (n = 22) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej tenofowiru dizoproksyłu, początkowa średnią 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. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylen, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyłu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do ≥ 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 dizoproksylen i 94% (33/35) z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylen 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 dizoproksyłu w stosunku do tenofowiru dizoproksyłu (patrz poniższa Tabela 7).

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

Parametr	Badanie 174-0108		
	Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 45)	Emtrycytabina 200 mg + tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 45)	Entekawir (0,5 mg lub 1 mg) n = 22
Brak tolerancji (całkowite przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego wynikającego z leczenia) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy 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 n (%) Prawidłowa aktywność AIAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punkty obniżenia CPT w porównaniu do wartości początkowej n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Średnia zmiana w skali CPT w porównaniu do wartości początkowej	-0,8	-0,9	-1,3
Średnia zmiana w skali MELD (Model for End-Stage Liver Disease) w porównaniu do wartości początkowej	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Według analizy traktującej każdego pacjenta, który nie ukończył badania lub zmienił lek, jako niepowodzenie terapii, 50% (21/42) pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksyl, 76% (28/37) pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl 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 były oceniane w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121) z udziałem pacjentów (n = 280) z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z wyrównaną czynnością wątroby, wiramią (DNA HBV \geq 1 000 j.m./ml) i genotypowym potwierdzeniem oporności na lamiwudynę (rtM204I/V +/- rtL180M). Tylko u pięciu pacjentów występowały mutacje związane z opornością na adefowir na początku badania. 141 i 139 dorosłych pacjentów przydzielono losowo odpowiednio do grupy leczonej tenofowiru dizoproksylu i do grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem. Początkowe dane demograficzne były podobne dla obu grup: na początku badania 52,5% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg, 47,5% miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg, średnie miano DNA HBV wynosiło 6,5 log₁₀ kopii/ml, a średnia aktywność AlAT wynosiła 79 j./l.

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

Oporność kliniczna

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

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

W badaniu GS-US-174-0108 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksyl na początku badania) otrzymywało tenofowiru dizoproksylu 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 dizoproksyl. Przeprowadzono analizę genotypową u 5 pacjentów z grupy leczonej tenofowirem dizoproksylem po 48. tygodniu. U żadnego pacjenta nie wykryto substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksyl.

W badaniu GS-US-174-0121, 141 pacjentów z substytucjami związanymi z opornością na lamiwudynę na początku badania otrzymywało tenofowir dizoproksyl 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 tenofowirem dizoproksylem. Wśród nich dane sekwencyjne z porównanych parami szczepów HBV wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia były dostępne dla 2 z 4 pacjentów. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na tenofowir dizoproksyl.

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

W badaniu dzieci i młodzieży (GS-US-174-0144), dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i podczas zaślepienia leczenia były dostępne dla 9 z 10 pacjentów, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml w osoczu w 48. tygodniu. Dane genotypowe z par szczepów HBV wyizolowanych na początku badania i w trakcie leczenia, pochodzące od pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia dizoproksylem tenofowiru prowadzonego metodą ślepej próby (grupa TDF-TDF) lub z placebo (grupa PLB-TDF) na leczenie dizoproksylem tenofowiru prowadzone metodą otwartej próby po co najmniej 48 tygodniach leczenia prowadzonego metodą ślepej próby, były dostępne dla 12 z 16 pacjentów w 96. tygodniu, dla 4 z 6 pacjentów w 144. tygodniu oraz dla 4 z 4 pacjentów w 192. tygodniu, u których stwierdzono miano DNA HBV > 400 kopii/ml. W tych wyizolowanych szczepach nie stwierdzono do 48., 96., 144. lub 192. 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 tenofowir dizoproksyl (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (OBR, ang. *optimised background regimen*) przez 48 tygodni. Z powodu ograniczeń badania nie wykazano korzyści ze stosowania tenofowiru dizoproksylu w stosunku do placebo na podstawie poziomów RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Jednak oczekiwana jest korzyść dla młodzieży w oparciu o ekstrapolację danych uzyskanych u dorosłych i porównawcze dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl i placebo wynosiły odpowiednio -0,215 i -0,165 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz -0,254 i -0,179 w przypadku wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej

tenofowir dizoproksyl niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu sześciu nastoletnich pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl i jeden nastoletni pacjent w grupie otrzymującej placebo wykazywali znaczne zmniejszenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zdefiniowaną jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylem przez 96 tygodni wskaźniki BMD Z-score zmniejszyły się o -0,341 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o -0,458 dla całego kośćca.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną podczas leczenia schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której zastąpiono stawudynę lub zydowudynę tenofowirem dizoproksylem (n = 48) lub do grupy, w której kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. Tygodniu, 83% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl 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 dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych 91% pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl i 94% pacjentów w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę miało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml w 48. tygodniu.

U młodzieży zgłaszano zmniejszenia BMD. U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoproksyl 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 dizoproksyl i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w 48. tygodniu był podobny dla grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej dla całego kośćca było mniejsze w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl w porównaniu z grupą otrzymującą stawudynę lub zydowudynę. U jednej osoby leczonej tenofowirem dizoproksylem 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 dizoproksylem przez 96 tygodni. Wskaźniki Z-score BMD nie były korygowane dla wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352 8 z 89 dzieci (9,0%) otrzymujących dizoproksyl tenofowiru przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych 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 105 kopii/ml, zwiększona aktywność AlAT w surowicy (\geq 2 x górna granica normy) lub zwiększona aktywność AlAT w surowicy w ciągu ubiegłych 24 miesięcy w wywiadzie] było leczonych dizoproksylem tenofowiru w dawce 245 mg (n = 52) lub placebo (n = 54) przez 72 tygodnie. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni dizoproksylem tenofowiru, ale mogli otrzymywać leczenie interferonem (> 6 miesięcy przed skринingiem) lub jakiegokolwiek inne doustne leczenie anty-HBV nukleozydami i (lub) nukleotydami, niezawierające dizoproksylu tenofowiru (> 16 tygodni przed skринingiem). W 72. tygodniu łącznie 88% (46/52) pacjentów w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/54) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt cztery procent (26/35) pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało znormalizowaną aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 31% (13/42) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedź na leczenie dizoproksylem tenofowiru była porównywalna u pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 20) i pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami (n = 32), w tym pacjentów opornych na lamiwudynę (n = 6). Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami, 84% pacjentów leczonych uprzednio

nukleozydami i (lub) nukleotydami i 83% pacjentów opornych na lamiwudynę uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 72. tygodniu. Trzydzieści jeden z 32 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i (lub) nukleotydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. W 72. tygodniu 96% (27/28) aktywnych immunologicznie pacjentów (miano DNA HBV \geq 105 kopii/ml, aktywność AlAT w surowicy > 1,5 x górna granica normy) w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru i 0% (0/32) pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml. Siedemdziesiąt pięć procent (21/28) aktywnych immunologicznie pacjentów w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru miało prawidłową aktywność AlAT w 72. tygodniu w porównaniu do 34% (11/32) w grupie otrzymującej placebo.

Po 72 tygodniach leczenia randomizowanego z zastosowaniem metody ślepej próby, każdy z pacjentów mógł przejść do leczenia tenofowirem dizoproksylem z zastosowaniem metody otwartej próby do 192. tygodnia. Po 72. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących tenofowir dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie tenofowir dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa tenofowir dizoproksyl - tenofowir dizoproksyl): 86,5% (45/52) pacjentów w grupie tenofowir dizoproksyl - tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl z zastosowaniem metody otwartej próby (grupa PLB- tenofowir dizoproksylu): 74,1% (40/54) pacjentów w grupie PLB- tenofowir dizoproksyl miało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AlAT w 192. tygodniu w grupie tenofowir dizoproksyl - tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl-tenofowir dizoproksyl i PLB- tenofowir dizoproksyl (odpowiednio 37,5% i 41,7%) nastąpiła konwersja do anty-HBe do 192. tygodnia.

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

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

	Początek badania		72. tydzień		192. tydzień	
	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru u dizoproksyl	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru u dizoproksyl	tenofowiru dizoproksyl-tenofowiru dizoproksyl	PLB-tenofowiru dizoproksyl
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	nd.	nd.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

kręgosłupa od początku badania ^a						
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-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 tenofowiru dizoproksylem 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 tenofowiru dizoproksylem, musieli mieć miano DNA HBV > 105 kopii/ml (~ 4,2 log₁₀ j.m./ml) i AIAT > 1,5 × górna granica normy (ULN) podczas skryningu. W 48. tygodniu, 77% (46/60) pacjentów w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksyl 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 tenofowiru dizoproksylem była porównywalna u pacjentów uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych, 76% (38/50) pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 80% (8/10) pacjentów otrzymujących wcześniej tenofowiru dizoproksyl osiągnęło miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./ml) w 48. tygodniu. Odpowiedź na leczenie tenofowiru dizoproksylem 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%).

Po co najmniej 48 tygodniach zaślepionego randomizowanego leczenia, każdy z pacjentów mógł przejść do otwartej próby leczenia dizoproksylem tenofowiru do 192. tygodnia. Po 48. tygodniu supresja wirusologiczna była utrzymana u osób otrzymujących dizoproksyl tenofowiru z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie dizoproksyl tenofowiru w otwartej próbie (grupa TDF-TDF): 83,3% (50/60) pacjentów w grupie TDF-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml (69 j.m./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 się zwiększył po rozpoczęciu leczenia TDF w otwartej próbie (grupa PLB-TDF): 62,1% (18/29) pacjentów w grupie PLB-TDF uzyskało miano DNA HBV < 400 kopii/ml w 192. tygodniu. Odsetek pacjentów ze znormalizowaną aktywnością AIAT w 192. tygodniu w grupie TDF-TDF oraz PLB-TDF wyniósł odpowiednio 79,3% oraz 59,3% (na podstawie kryteriów laboratorium centralnego). U podobnego odsetka pacjentów w grupach TDF-TDF i PLB-TDF (odpowiednio 33,9% oraz 34,5%) nastąpiła serokonwersja HBeAg do końca 192. tygodnia. U żadnego uczestnika w żadnej z grup leczenia nie wystąpiła serokonwersja HBsAg w 192. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru w 192. tygodniu został utrzymany dla wszystkich genotypów A, B oraz C (80-100%) w grupie TDF-TDF. W 192. tygodniu nadal obserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie u uczestników z zakażeniem genotypem D (77%), jednakże wystąpiła u nich poprawa w porównaniu do wyników z 48. tygodnia (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, w 48. oraz w 192. tygodniu

	Początek badania		48. tydzień		192. tydzień	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)

Średnia (SD) zmiana wskaźnika Z-score BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania	nd.	nd.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Średni (SD) wskaźnik Z-score BMD dla całego kośćca	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Średnia zmiana (SD) wskaźnika Z-score BMD dla całego kośćca od początku badania	nd.	nd.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Łączna częstość występowania \geq 4% zmniejszenia BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa od początku badania ^a	nd.	nd.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Łączna częstość występowania \geq 4% zmniejszenia BMD całego kośćca od początku badania ^a	nd.	nd.	6,7%	0%	6,7%	0%
Średnie % Zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	nd.	nd.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Średnie % zwiększenie BMD całego kośćca	nd.	nd.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

nd. = nie dotyczy.

^a U żadnych dodatkowych pacjentów nie odnotowano zmniejszenia BMD \geq 4% po 48. tygodniu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV, tenofowir dizoproksyl zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianie do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV powodowało wystąpienie średnich (%CV,

współczynnik zmienności - ang. *coefficient of variation*) wartości C_{max} , AUC oraz C_{min} tenofowiru odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 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 dużej zawartości tłuszczów zwiększało 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 dizoproksyl 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 dizoproksyl w stężeniu 100 µmol/l nie oddziaływał na żaden z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie zaobserwowano mały (6%), lecz statystycznie znaczące zmniejszenie metabolizmu substratu CYP1A1/2. W oparciu o te dane, nie wydaje się prawdopodobne wystąpienie znaczących klinicznie interakcji między tenofowirem dizoproksylem i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP450.

Eliminacja

Tenofowir jest przede wszystkim wydalany przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak 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 kanalika bliższego nerki za pośrednictwem ludzkich nośników anionów organicznych (hOAT) 1 i 3 oraz wpływ 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 nastoletnich pacjentów (w wieku od 12 lat do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała ≥ 35 kg. Średnie (\pm SD) C_{\max} i AUC_{τ} wynoszą odpowiednio $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ i $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u nastoletnich 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 lat do < 18 lat) zakażonych HBV, otrzymujących doustną dawkę dobową wynoszącą 245 mg tenofowiru dizoproksylu, było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

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 tenofowiru dizoproksyl, 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 tenofowiru dizoproksylu.

Nie przeprowadzano 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 - $\text{CrCl} > 80$ ml/min; lekkie zaburzenia

- $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; umiarkowane zaburzenia - $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min oraz ciężkie zaburzenia - $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na działanie tenofowiru (%CV) wzrosło z 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ u osób z $\text{CrCl} > 80$ ml/min do 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ 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 większe stężenia maksymalne w osoczu oraz mniejsze wartości C_{\min} niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tych wyników są nieznane.

U pacjentów w schyłkowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) ($\text{CrCl} < 10$ 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 $AUC_{0-48\text{h}}$ rzędu 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$.

U dorosłych pacjentów z klirensiem 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 klirensiem kreatyniny < 10 ml/min ani pacjentów z ESRD leczonych dializą otrzewnową lub dializowanych w inny sposób.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Doroślým pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Child-Pugh-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 jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC) okres półtrwania difosforanu tenofowiru określono na około 50 godzin, podczas gdy w PBMC stymulowanych fitohemaglutyniną wynosił on około 10 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak tenofowir dizoproksyl zmniejszał 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 dizoproksyl i jej główne produkty przemiany pozostają trwale w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka

Hypromeloza (typ 2910)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygotyna, lak 3-5% (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.
Wielkość opakowania: 30 tabletek powlekanych.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24153

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.07.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.09.2022 r.

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

10.02.2023 r.