

UA/17453/01/02
big 29.05.2019

Rx only

Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 300mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tenofovir disoproxil fumarate tablets 300 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg (equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg).

This medicinal product contains lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Blue colored, oval shaped, film-coated tablets, with "LA16" debossed on one side and plain on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

HIV-1 infection

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of HIV-1 infected adults.

In adults, the demonstration of the benefit of tenofovir disoproxil fumarate tablets in HIV-1 infection is based on results of one study in treatment-naïve patients, including patients with a high viral load ($> 100,000$ copies/ml) and studies in which tenofovir disoproxil fumarate tablets was added to stable background therapy (mainly tritherapy) in antiretroviral pre-treated patients experiencing early virological failure ($< 10,000$ copies/ml, with the majority of patients having $< 5,000$ copies/ml).

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are also indicated for the treatment of HIV-1 infected adolescents, with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents, aged 12 to < 18 years.

The choice of tenofovir disoproxil fumarate tablets to treat antiretroviral-experienced patients with HIV-1 infection should be based on individual viral resistance testing and/or treatment history of patients.

Hepatitis B infection

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults with:

- compensated liver disease, with evidence of active viral replication, persistently elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels and histological evidence of active inflammation and/or fibrosis (see section 5.1).
- evidence of lamivudine-resistant hepatitis B virus (see sections 4.8 and 5.1).
- decompensated liver disease (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adolescents 12 to < 18 years of age with:

- compensated liver disease and evidence of immune active disease, i.e. active viral replication, persistently elevated serum ALT levels and histological evidence of active inflammation and/or fibrosis (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection and/or treatment of chronic hepatitis B.

Posology

Adults

The recommended dose of tenofovir disoproxil fumarate tablets for the treatment of HIV or for the treatment of chronic hepatitis B is 300 mg tenofovir disoproxil fumarate (one tablet) once daily taken orally with food.

Chronic hepatitis B

The optimal duration of treatment is unknown. Treatment discontinuation may be considered as follows:

- In HBeAg positive patients without cirrhosis, treatment should be administered for at least 6-12 months after HBe seroconversion (HBeAg loss and HBV DNA loss with anti-HBe detection) is confirmed or until HBs seroconversion or there is loss of efficacy (see section 4.4). Serum ALT and HBV DNA levels should be followed regularly after treatment discontinuation to detect any late virological relapse.
- In HBeAg negative patients without cirrhosis, treatment should be administered at least until HBs seroconversion or there is evidence of loss of efficacy. With prolonged treatment for more than 2 years, regular reassessment is recommended to confirm that continuing the selected therapy remains appropriate for the patient.

Paediatric population

HIV-1: In adolescents aged 12 to < 18 years and weighing ≥ 35 kg, the recommended dose of Tenofovir disoproxil fumarate is 300 mg (one tablet) once daily taken orally with food (see sections 4.8 and 5.1).

The safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected children under 2 years of age have not been established. No data are available.

Chronic hepatitis B: In adolescents aged 12 to < 18 years and weighing ≥ 35 kg, the recommended dose of tenofovir disoproxil fumarate is 300 mg (one tablet) once daily, taken orally with food (see sections 4.8 and 5.1). The optimal duration of treatment is currently unknown.

The safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in children with chronic hepatitis B aged 2 to < 12 years or weighing < 35 kg have not been established. No data are available.

Missed dose

If a patient misses a dose of tenofovir disoproxil fumarate tablets within 12 hours of the time it is usually taken, the patient should take tenofovir disoproxil fumarate tablets with food as soon as possible and resume their normal dosing schedule. If a patient misses a dose of tenofovir disoproxil fumarate tablets by more than 12 hours and it is almost time for their next dose, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

If the patient vomits within 1 hour of taking tenofovir disoproxil fumarate tablets, another tablet should be taken. If the patient vomits more than 1 hour after taking tenofovir disoproxil fumarate tablets they do not need to take another dose.

Special populations

Older people

No data are available on which to make a dose recommendation for patients over the age of 65 years (see section 4.4).

Renal impairment

Tenofovir is eliminated by renal excretion and the exposure to tenofovir increases in patients with renal dysfunction.

Adults

There are limited data on the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in adult patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance < 50 ml/min) and long-term safety data has not been evaluated for mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/min). Therefore, in adult patients with renal impairment tenofovir disoproxil fumarate should only be used if the potential benefits of treatment are considered to outweigh the potential risks.

Mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/min)

Limited data from clinical studies support once daily dosing of 300 mg tenofovir disoproxil fumarate in patients with mild renal impairment.

Moderate renal impairment (creatinine clearance 30-49 ml/min)

For patients unable to take the granule formulation of tenofovir disoproxil fumarate, prolonged dose intervals using the 300 mg film-coated tablets may be used. Administration of 300 mg tenofovir disoproxil fumarate every 48 hours can be used based on modelling of single-dose pharmacokinetic data in HIV negative and non-HBV infected subjects with varying degrees of renal impairment, including end-stage renal disease requiring haemodialysis, but has not been confirmed in clinical studies. Therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) and haemodialysis patients

For patients unable to take the granule formulation of tenofovir disoproxil fumarate and with no alternative treatment available, prolonged dose intervals using the 300 mg film-coated tablets may be used as follows:

Severe renal impairment: 300 mg tenofovir disoproxil fumarate may be administered every 72-96 hours (dosing twice a week).

Haemodialysis patients: 300 mg tenofovir disoproxil fumarate may be administered every 7 days following completion of a haemodialysis session*.

These dose interval adjustments have not been confirmed in clinical studies. Simulations suggest that the prolonged dose interval using tenofovir disoproxil fumarate 300 mg tablets is not optimal and could result in increased toxicity and possibly inadequate response. Therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2).

* Generally, once weekly dosing assuming three haemodialysis sessions per week, each of approximately 4 hours duration or after 12 hours cumulative haemodialysis.

No dosing recommendations can be given for non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 ml/min.

Paediatrics

The use of tenofovir disoproxil fumarate is not recommended in paediatric patients with renal impairment (see section 4.4).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). If tenofovir disoproxil fumarate tablets is discontinued in patients with chronic hepatitis B with or without HIV co-infection, these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

Method of administration

Tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken once daily, orally with food.

In exceptional circumstances tenofovir disoproxil fumarate 300 mg tablets can be administered following disintegration of the tablet in at least 100 ml of water, orange juice or grape juice.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and special precautions for use

General

HIV antibody testing should be offered to all HBV infected patients before initiating tenofovir disoproxil fumarate therapy (see below *Co-infection with HIV-1 and hepatitis B*).

HIV-1

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Chronic hepatitis B

Patients must be advised that tenofovir disoproxil fumarate has not been proven to prevent the risk of transmission of HBV to others through sexual contact or contamination with blood. Appropriate precautions must continue to be used.

Co-administration of other medicinal products

- Tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered concomitantly with other medicinal products containing tenofovir disoproxil fumarate.
- Tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered concomitantly with adefovir dipivoxil.
- Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended. Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk of didanosine-related adverse reactions (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported. Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine at a dose of 400 mg daily has been associated with a significant decrease in CD4 cell count, possibly due to an intracellular interaction increasing phosphorylated (i.e. active) didanosine. A decreased dosage of 250 mg didanosine co-administered with tenofovir disoproxil fumarate therapy has been associated with reports of high rates of virological failure within several tested combinations for the treatment of HIV-1 infection.

Triple therapy with nucleosides/nucleotides

There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at an early stage in HIV patients when tenofovir disoproxil fumarate was combined with lamivudine and abacavir as well as with lamivudine and didanosine as a once-daily regimen.

Renal and bone effects in adult population

Renal effects

Tenofovir is principally eliminated via the kidney. Renal failure, renal impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate in clinical practice (see section 4.8).

Renal monitoring

It is recommended that creatinine clearance is calculated in all patients prior to initiating therapy with tenofovir disoproxil fumarate and renal function (creatinine clearance and serum phosphate) is also monitored after two to four weeks of treatment, after three months of treatment and every three to six months thereafter in patients without renal risk factors. In patients at risk for renal impairment, a more frequent monitoring of renal function is required.

Renal management

If serum phosphate is < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) or creatinine clearance is decreased to < 50 ml/min in any adult patient receiving tenofovir disoproxil fumarate, renal function should be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations (see section 4.8, proximal tubulopathy). Consideration should also be given to interrupting treatment with tenofovir disoproxil fumarate in adult patients with creatinine clearance decreased to < 50 ml/min or decreases in serum phosphate to < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Interrupting treatment with tenofovir disoproxil fumarate should also be considered in case of progressive decline of renal function when no other cause has been identified.

Co-administration and risk of renal toxicity

Use of tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic medicinal product (e.g. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2). If concomitant use of tenofovir

disoproxil fumarate and nephrotoxic agents is unavoidable, renal function should be monitored weekly.

Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been reported in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate and with risk factors for renal dysfunction. If tenofovir disoproxil fumarate is co-administered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

A higher risk of renal impairment has been reported in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate in combination with a ritonavir or cobicistat boosted protease inhibitor. A close monitoring of renal function is required in these patients (see section 4.5). In patients with renal risk factors, the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate with a boosted protease inhibitor should be carefully evaluated.

Tenofovir disoproxil fumarate has not been clinically evaluated in patients receiving medicinal products which are secreted by the same renal pathway, including the transport proteins human organic anion transporter (hOAT) 1 and 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir, a known nephrotoxic medicinal product). These renal transport proteins may be responsible for tubular secretion and in part, renal elimination of tenofovir and cidofovir. Consequently, the pharmacokinetics of these medicinal products, which are secreted by the same renal pathway including transport proteins hOAT 1 and 3 or MRP 4, might be modified if they are co-administered. Unless clearly necessary, concomitant use of these medicinal products which are secreted by the same renal pathway is not recommended, but if such use is unavoidable, renal function should be monitored weekly (see section 4.5).

Renal impairment

Renal safety with tenofovir disoproxil fumarate has only been studied to a very limited degree in adult patients with impaired renal function (creatinine clearance < 80 ml/min).

Adult patients with creatinine clearance < 50 ml/min, including haemodialysis patients:

There are limited data on the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in patients with impaired renal function. Therefore, tenofovir disoproxil fumarate should only be used if the potential benefits of treatment are considered to outweigh the potential risks. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) and in patients who require haemodialysis use of tenofovir disoproxil fumarate is not recommended. If no alternative treatment is available, the dosing interval must be adjusted and renal function should be closely monitored (see sections 4.2 and 5.2).

Bone effects

In HIV infected patients, in a 144-week controlled clinical study that compared tenofovir disoproxil fumarate with stavudine in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve adult patients, small decreases in bone mineral density (BMD) of the hip and spine were observed in both treatment groups. Decreases in BMD of spine and changes in bone biomarkers from baseline were significantly greater in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group at 144 weeks. Decreases in BMD of hip were significantly greater in this group until 96 weeks. However, there was no increased risk of fractures or evidence for clinically relevant bone abnormalities over 144 weeks.

In other studies (prospective and cross-sectional), the most pronounced decreases in BMD were seen in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate as part of a regimen containing a boosted protease inhibitor. Alternative treatment regimens should be considered for patients with osteoporosis that are at a high risk for fractures.

Bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) may be associated with proximal renal tubulopathy (see section 4.8).

If bone abnormalities are suspected or detected then appropriate consultation should be obtained.

Renal and bone effects in paediatric population

There are uncertainties associated with the long term effects of bone and renal toxicity. Moreover, the reversibility of renal toxicity cannot be fully ascertained. Therefore, a multidisciplinary approach is recommended to adequately weigh on a case by case basis the benefit/risk balance of treatment, decide the appropriate monitoring during treatment (including decision for treatment withdrawal) and consider the need for supplementation.

Renal effects

Renal adverse reactions consistent with proximal renal tubulopathy have been reported in HIV-1 infected paediatric patients aged 2 to < 12 years in clinical study GS-US-104-0352 (see sections 4.8 and 5.1).

Renal monitoring

Renal function (creatinine clearance and serum phosphate) should be evaluated prior to treatment, and monitored during treatment as in adults (see above).

Renal management

If serum phosphate is confirmed to be < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in any paediatric patient receiving tenofovir disoproxil fumarate, renal function should be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations (see section 4.8, proximal tubulopathy). If renal abnormalities are suspected or detected then consultation with a nephrologist should be obtained to consider interruption of tenofovir disoproxil fumarate treatment. Interrupting treatment with tenofovir disoproxil fumarate should also be considered in case of progressive decline of renal function when no other cause has been identified.

Co-administration and risk of renal toxicity

The same recommendations apply as in adults (see above).

Renal impairment

The use of tenofovir disoproxil fumarate is not recommended in paediatric patients with renal impairment (see section 4.2). Tenofovir disoproxil fumarate should not be initiated in paediatric patients with renal impairment and should be discontinued in paediatric patients who develop renal impairment during tenofovir disoproxil fumarate therapy.

Bone effects

Tenofovir disoproxil fumarate tablets may cause a reduction in BMD. The effects of tenofovir disoproxil fumarate-associated changes in BMD on long-term bone health and future fracture risk are currently unknown (see section 5.1).

If bone abnormalities are detected or suspected in paediatric patients, consultation with an endocrinologist and/or nephrologist should be obtained.

Liver disease

Safety and efficacy data are very limited in liver transplant patients.

There are limited data on the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HBV infected patients with decompensated liver disease and who have a Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. These patients may be at higher risk of experiencing serious hepatic or renal adverse reactions. Therefore, hepatobiliary and renal parameters should be closely monitored in this patient population.

Exacerbations of hepatitis

Flares on treatment: Spontaneous exacerbations in chronic hepatitis B are relatively common and are characterised by transient increases in serum ALT. After initiating antiviral therapy, serum ALT may increase in some patients (see section 4.8). In patients with compensated liver disease, these increases in serum ALT are generally not accompanied by an increase in serum bilirubin concentrations or hepatic decompensation. Patients with cirrhosis may be at a higher risk for hepatic decompensation following hepatitis exacerbation, and therefore should be monitored closely during therapy.

Flares after treatment discontinuation: Acute exacerbation of hepatitis has also been reported in patients who have discontinued hepatitis B therapy. Post-treatment exacerbations are usually associated with rising HBV DNA, and the majority appears to be self-limited. However, severe exacerbations, including fatalities, have been reported. Hepatic function should be monitored at repeated intervals with both clinical and laboratory follow-up for at least 6 months after discontinuation of hepatitis B therapy. If appropriate, resumption of hepatitis B therapy may be warranted. In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation.

Liver flares are especially serious, and sometimes fatal in patients with decompensated liver disease.

Co-infection with hepatitis C or D: There are no data on the efficacy of tenofovir in patients co-infected with hepatitis C or D virus.

Co-infection with HIV-1 and hepatitis B: Due to the risk of development of HIV resistance, tenofovir disoproxil fumarate should only be used as part of an appropriate antiretroviral combination regimen in HIV/HBV co-infected patients. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy (CART) and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered. However, it should be noted that increases of ALT can be part of HBV clearance during therapy with tenofovir, see above *Exacerbations of hepatitis*.

Use with certain hepatitis C virus antiviral agents

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate with ledipasvir/sofosbuvir has been shown to increase plasma concentrations of tenofovir, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil fumarate and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of ledipasvir/sofosbuvir and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of ledipasvir/sofosbuvir with tenofovir disoproxil fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should

be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving ledipasvir/sofosbuvir concomitantly with tenofovir disoproxil fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for adverse reactions related to tenofovir disoproxil fumarate.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction following exposure *in utero*

Nucleos(t)ide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events have often been transitory. Late onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleos(t)ide analogues, who present with severe clinical findings of unknown etiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Immune reactivation syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Elderly

Tenofovir disoproxil fumarate has not been studied in patients over the age of 65. Elderly patients are more likely to have decreased renal function; therefore caution should be exercised when treating elderly patients with tenofovir disoproxil fumarate.

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg tablets contain lactose monohydrate. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Based on the results of *in vitro* experiments and the known elimination pathway of tenofovir, the potential for CYP450-mediated interactions involving tenofovir with other medicinal products is low.

Concomitant use not recommended

Tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered concomitantly with other medicinal products containing tenofovir disoproxil fumarate.

Tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered concomitantly with adefovir dipivoxil.

Didanosine

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended (see section 4.4 and Table 1).

Renally eliminated medicinal products

Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, co-administration of tenofovir disoproxil fumarate with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion via transport proteins hOAT 1, hOAT 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir) may increase serum concentrations of tenofovir and/or the co-administered medicinal products.

Use of tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic medicinal product. Some examples include, but are not limited to, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2 (see section 4.4).

Given that tacrolimus can affect renal function, close monitoring is recommended when it is co-administered with tenofovir disoproxil fumarate.

Other interactions

Interactions between tenofovir disoproxil fumarate and protease inhibitors and antiretroviral agents other than protease inhibitors are listed in Table 1 below (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, twice daily as “b.i.d.”, and once daily as “q.d.”).

Table 1: Interactions between tenofovir disoproxil fumarate and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas (dose in mg)	Effects on drug levels Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with 300 mg tenofovir disoproxil fumarate
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
Protease inhibitors		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
NRTIs		
Didanosine	Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk for didanosine-related adverse reactions. Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported. Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine at a dose of 400 mg daily has been associated with a significant decrease in CD4 cell count, possibly due to an intracellular interaction increasing phosphorylated (i.e. active) didanosine. A decreased dosage of 250 mg didanosine co-administered with tenofovir disoproxil fumarate therapy has been	Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended (see section 4.4).

	associated with reports of high rates of virological failure within several tested combinations for the treatment of HIV-1 infection.	
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil fumarate should not be administered concurrently with adefovir dipivoxil (see section 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	No clinically significant pharmacokinetic interactions when tenofovir disoproxil fumarate was co-administered with entecavir.
Hepatitis C virus antiviral agents		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Increased plasma concentrations of tenofovir resulting from coadministration of tenofovir disoproxil fumarate, ledipasvir/sofosbuvir and atazanavir/ritonavir may increase adverse reactions related to tenofovir disoproxil fumarate, including renal disorders. The safety of tenofovir disoproxil fumarate when used with ledipasvir/sofosbuvir and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/300 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27%	Increased plasma concentrations of tenofovir resulting from coadministration of tenofovir disoproxil fumarate, ledipasvir/sofosbuvir and darunavir/ritonavir may increase adverse reactions

	$C_{\max}$: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Darunavir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% $C_{\max}$: ↑ 64% $C_{\min}$: ↑ 59%	related to tenofovir disoproxil fumarate, including renal disorders. The safety of tenofovir disoproxil fumarate when used with ledipasvir/sofosbuvir and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% $C_{\max}$: ↓ 34% $C_{\min}$: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% $C_{\max}$: ↑ 79% $C_{\min}$: ↑ 163%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) +	Ledipasvir: AUC: ↔	No dose adjustment is recommended. The

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	$C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 91%	increased exposure of tenofovir could potentiate adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↑ 25% $C_{\min}$: ↔	No dose adjustment is required.

¹ Data generated from simultaneous dosing with ledipasvir/sofosbuvir. Staggered administration (12 hours apart) provided similar results.

² The predominant circulating metabolite of sofosbuvir.

Studies conducted with other medicinal products

There were no clinically significant pharmacokinetic interactions when tenofovir disoproxil fumarate was co-administered with emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir boosted), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, or the hormonal contraceptive norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil fumarate must be taken with food, as food enhances the bioavailability of tenofovir (see section 5.2).

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformations or foetal/neonatal toxicity associated with tenofovir disoproxil fumarate. Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). The use of tenofovir disoproxil fumarate may be considered during pregnancy, if necessary.

Breast-feeding

Tenofovir has been shown to be excreted in human milk. There is insufficient information on the effects of tenofovir in newborns/infants. Therefore tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be used during breast-feeding.

As a general rule, it is recommended that HIV and HBV infected women do not breast-feed their infants in order to avoid transmission of HIV and HBV to the infant.

Fertility

There are limited clinical data with respect to the effect of tenofovir disoproxil fumarate on fertility. Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir disoproxil fumarate on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with tenofovir disoproxil fumarate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

HIV-1 and hepatitis B: In patients receiving tenofovir disoproxil fumarate, rare events of renal impairment, renal failure and proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome) sometimes leading to bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) have been reported. Monitoring of renal function is recommended for patients receiving tenofovir disoproxil fumarate tablets (see section 4.4).

HIV-1: Approximately one third of patients can be expected to experience adverse reactions following treatment with tenofovir disoproxil fumarate in combination with other antiretroviral agents. These reactions are usually mild to moderate gastrointestinal events. Approximately 1% of tenofovir disoproxil fumarate-treated adult patients discontinued treatment due to the gastrointestinal events.

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate tablets and didanosine is not recommended as this may result in an increased risk of adverse reactions (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported (see section 4.4).

Hepatitis B: Approximately one quarter of patients can be expected to experience adverse reactions following treatment with tenofovir disoproxil fumarate, most of which are mild. In clinical trials of HBV infected patients, the most frequently occurring adverse reaction to tenofovir disoproxil fumarate was nausea (5.4%).

Acute exacerbation of hepatitis has been reported in patients on treatment as well as in patients who have discontinued hepatitis B therapy (see section 4.4).

Tabulated summary of adverse reactions

Assessment of adverse reactions for tenofovir disoproxil fumarate is based on safety data from clinical studies and post-marketing experience. All adverse reactions are presented in Table 2.

HIV-1 clinical studies: Assessment of adverse reactions from HIV-1 clinical study data is based on experience in two studies in 653 treatment-experienced patients receiving treatment with tenofovir disoproxil fumarate (n = 443) or placebo (n = 210) in combination with other antiretroviral medicinal products for 24 weeks and also in a double-blind comparative controlled study in which 600 treatment-naïve patients received treatment with tenofovir Disoproxil fumarate 300 mg (n = 299) or stavudine (n = 301) in combination with lamivudine and efavirenz for 144 weeks.

Hepatitis B clinical studies: Assessment of adverse reactions from HBV clinical study data is primarily based on experience in two double-blind comparative controlled studies in which 641 adult patients with chronic hepatitis B and compensated liver disease received treatment with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg daily (n = 426) or adefovir dipivoxil 10 mg daily (n = 215) for 48 weeks. The adverse reactions observed with continued treatment for 384 weeks were consistent with the safety profile of tenofovir disoproxil fumarate. After an initial decline of approximately -4.9 ml/min (using Cockcroft-Gault equation) or -3.9 ml/min/1.73 m² (using modification of diet in renal disease [MDRD] equation) after the first 4 weeks of treatment, the rate of annual decline post baseline of renal function reported in tenofovir disoproxil fumarate treated patients was -1.41 ml/min per year (using Cockcroft-Gault equation) and -0.74 ml/min/1.73 m² per year (using MDRD equation).

Patients with decompensated liver disease: The safety profile of tenofovir disoproxil fumarate in patients with decompensated liver disease was assessed in a double-blind active controlled study (GS-US-174-0108) in which adult patients received treatment with tenofovir disoproxil fumarate (n = 45) or emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate (n = 45) or entecavir (n = 22) for 48 weeks.

In the tenofovir disoproxil fumarate treatment arm, 7% of patients discontinued treatment due to an adverse event; 9% of patients experienced a confirmed increase in serum creatinine of ≥ 0.5 mg/dl or confirmed serum phosphate of < 2 mg/dl through week 48; there were no statistically significant differences between the combined tenofovir-containing arms and the entecavir arm. After 168 weeks, 16% (7/45) of the tenofovir disoproxil fumarate group, 4% (2/45) of the emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate group, and 14% (3/22) of the entecavir group experienced tolerability failure. Thirteen percent (6/45) of the tenofovir disoproxil fumarate group, 13% (6/45) of the emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate

group, and 9% (2/22) of the entecavir group had a confirmed increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dl or confirmed serum phosphate of < 2 mg/dl.

At week 168, in this population of patients with decompensated liver disease, the rate of death was of 13% (6/45) in the tenofovir disoproxil fumarate group, 11% (5/45) in the emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate group and 14% (3/22) in the entecavir group. The rate of hepatocellular carcinoma was 18% (8/45) in the tenofovir disoproxil fumarate group, 7% (3/45) in the emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate group and 9% (2/22) in the entecavir group.

Subjects with a high baseline CPT score were at higher risk of developing serious adverse events (see section 4.4).

Patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B: No new adverse reactions to tenofovir disoproxil fumarate were identified from a randomised, double-blind study (GS-US-174-0121) in which 280 lamivudine-resistant patients received treatment with tenofovir disoproxil fumarate (n = 141) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 139) for 240 weeks.

The adverse reactions with suspected (at least possible) relationship to treatment are listed below by body system organ class and frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) or rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate based on clinical study and post-marketing experience

Frequency	Tenofovir disoproxil fumarate
<i>Metabolism and nutrition disorders:</i>	
Very common:	hypophosphataemia ¹
Uncommon:	hypokalaemia ¹
Rare:	lactic acidosis
<i>Nervous system disorders:</i>	
Very common:	dizziness
Common:	headache
<i>Gastrointestinal disorders:</i>	
Very common:	diarrhoea, vomiting, nausea
Common:	abdominal pain, abdominal distension, flatulence
Uncommon:	pancreatitis
<i>Hepatobiliary disorders:</i>	
Common:	increased transaminases
Rare:	hepatic steatosis, hepatitis
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders:</i>	
Very common:	rash
Rare:	angioedema
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i>	
Uncommon:	rhabdomyolysis ¹ , muscular weakness ¹
Rare:	osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures) ^{1,2} , myopathy ¹

<i>Renal and urinary disorders:</i>	
Uncommon:	increased creatinine, proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome)
Rare:	acute renal failure, renal failure, acute tubular necrosis, nephritis (including acute interstitial nephritis) ² , nephrogenic diabetes insipidus
<i>General disorders and administration site conditions:</i>	
Very common:	asthenia
Common:	fatigue

¹ This adverse reaction may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy. It is not considered to be causally associated with tenofovir disoproxil fumarate in the absence of this condition.

² This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance but not observed in randomised controlled clinical trials or the tenofovir disoproxil fumarate expanded access program. The frequency category was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to tenofovir disoproxil fumarate in randomised controlled clinical trials and the expanded access program (n = 7,319).

Description of selected adverse reactions

HIV-1 and hepatitis B:

Renal impairment

As tenofovir disoproxil fumarate tablets may cause renal damage monitoring of renal function is recommended (see sections 4.4 and 4.8 *Summary of the safety profile*). Proximal renal tubulopathy generally resolved or improved after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. However, in some patients, declines in creatinine clearance did not completely resolve despite tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. Patients at risk of renal impairment (such as patients with baseline renal risk factors, advanced HIV disease, or patients receiving concomitant nephrotoxic medications) are at increased risk of experiencing incomplete recovery of renal function despite tenofovir disoproxil fumarate discontinuation (see section 4.4).

HIV-1:

Interaction with didanosine

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended as it results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk of didanosine-related adverse reactions (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported.

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Immune reactivation syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbations of hepatitis during treatment

In studies with nucleoside-naïve patients, on-treatment ALT elevations > 10 times ULN (upper limit of normal) and > 2 times baseline occurred in 2.6% of tenofovir disoproxil fumarate-treated patients. ALT elevations had a median time to onset of 8 weeks, resolved with continued treatment, and, in a majority of cases, were associated with a ≥ 2 log₁₀copies/ml reduction in viral load that preceded or coincided with the ALT elevation. Periodic monitoring of hepatic function is recommended during treatment (see section 4.4).

Exacerbations of hepatitis after discontinuation of treatment

In HBV infected patients, clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of HBV therapy (see section 4.4).

Paediatric population

HIV-1

Assessment of adverse reactions is based on two randomised trials (studies GS-US-104-0321 and GS-US-104-0352) in 184 HIV-1 infected paediatric patients (aged 2 to < 18 years) who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate (n = 93) or placebo/active comparator (n = 91) in combination with other antiretroviral agents for 48 weeks (see section 5.1). The adverse reactions observed in paediatric patients who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate were consistent with those observed in clinical studies of tenofovir disoproxil fumarate in adults (see section 4.8 *Tabulated summary of adverse reactions* and 5.1).

Reductions in BMD have been reported in paediatric patients. In HIV-1 infected adolescents, the BMD Z-scores observed in subjects who received tenofovir disoproxil fumarate were lower than those observed in subjects who received placebo. In HIV-1 infected children, the BMD Z-scores observed in subjects who switched to tenofovir disoproxil fumarate were lower than those observed in subjects who remained on their stavudine- or zidovudine-containing regimen (see sections 4.4 and 5.1).

In study GS-US-104-0352, 4 out of 89 paediatric patients exposed to tenofovir disoproxil fumarate (median tenofovir disoproxil fumarate exposure 312 weeks) discontinued due to adverse reactions consistent with proximal renal tubulopathy. Seven patients had estimated glomerular filtration rate (GFR) values between 70 and 90 mL/min/1.73 m². Among them, two patients experienced a clinically meaningful decline in estimated GFR which improved after discontinuation of tenofovir disoproxil fumarate.

Chronic hepatitis B

Assessment of adverse reactions is based on one randomised study (study GS-US-174-0115) in 106 adolescent patients (12 to < 18 years of age) with chronic hepatitis B receiving treatment with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 52) or placebo (n = 54) for 72 weeks. The adverse reactions observed in adolescent patients who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate were consistent with those observed in clinical studies of tenofovir disoproxil fumarate in adults (see section 4.8 *Tabulated summary of adverse reactions* and 5.1).

Reductions in BMD have been observed in HBV infected adolescents. The BMD Z-scores observed in subjects who received tenofovir disoproxil fumarate were lower than those observed in subjects who received placebo (see sections 4.4 and 5.1).

Other special population(s)

Elderly

Tenofovir disoproxil fumarate has not been studied in patients over the age of 65. Elderly patients are more likely to have decreased renal function, therefore caution should be exercised when treating elderly patients with tenofovir disoproxil fumarate (see section 4.4).

Patients with renal impairment

Since tenofovir disoproxil fumarate can cause renal toxicity, close monitoring of renal function is recommended in adult patients with renal impairment treated with Viread (see sections 4.2, 4.4 and 5.2). The use of tenofovir disoproxil fumarate is not recommended in paediatric patients with renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

4.9 Overdose

Symptoms

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see sections 4.8 and 5.3), and standard supportive treatment applied as necessary.

Management

Tenofovir can be removed by haemodialysis; the median haemodialysis clearance of tenofovir is 134 ml/min. It is not known whether tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use; nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AF07

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Tenofovir disoproxil fumarate is the fumarate salt of the prodrug tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil is absorbed and converted to the active substance tenofovir, which is a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue. Tenofovir is then converted to the active metabolite, tenofovir diphosphate, an obligate chain terminator, by constitutively expressed cellular enzymes. Tenofovir diphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in activated and 50 hours in resting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Tenofovir diphosphate inhibits HIV-1 reverse transcriptase and the HBV polymerase by direct binding competition with the natural deoxyribonucleotide substrate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of cellular polymerases α , β , and γ . At concentrations of up to 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir has also shown no effect on the synthesis of mitochondrial DNA or the production of lactic acid in *in vitro* assays.

Data pertaining to HIV

HIV antiviral activity in vitro: The concentration of tenofovir required for 50% inhibition (EC_{50}) of the wild-type laboratory strain HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymphoid cell lines and 1.1 $\mu\text{mol/l}$ against primary HIV-1 subtype B isolates in PBMCs. Tenofovir is also active against HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G, and O and against HIV_{BaL} in primary monocyte/macrophage

cells. Tenofovir shows activity *in vitro* against HIV-2, with an EC_{50} of 4.9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cells.

Resistance: Strains of HIV-1 with reduced susceptibility to tenofovir and a K65R mutation in reverse transcriptase have been selected *in vitro* and in some patients (see Clinical efficacy and safety). Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided in antiretroviral-experienced patients with strains harbouring the K65R mutation (see section 4.4). In addition, a K70E substitution in HIV-1 reverse transcriptase has been selected by tenofovir and results in low-level reduced susceptibility to tenofovir.

Clinical studies in treatment-experienced patients have assessed the anti-HIV activity of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg against strains of HIV-1 with resistance to nucleoside inhibitors. The results indicate that patients whose HIV expressed 3 or more thymidine-analogue associated mutations (TAMs) that included either the M41L or L210W reverse transcriptase mutation showed reduced response to tenofovir disoproxil fumarate 300 mg therapy.

Clinical efficacy and safety

The effects of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced and treatment-naïve HIV-1 infected adults have been demonstrated in trials of 48 weeks and 144 weeks duration, respectively.

In study GS-99-907, 550 treatment-experienced adult patients were treated with placebo or tenofovir disoproxil fumarate 300 mg for 24 weeks. The mean baseline CD4 cell count was 427 cells/mm³, the mean baseline plasma HIV-1 RNA was 3.4 log₁₀ copies/ml (78% of patients had a viral load of < 5,000 copies/ml) and the mean duration of prior HIV treatment was 5.4 years. Baseline genotypic analysis of HIV isolates from 253 patients revealed that 94% of patients had HIV-1 resistance mutations associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors, 58% had mutations associated with protease inhibitors and 48% had mutations associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

At week 24 the time-weighted average change from baseline in log₁₀ plasma HIV-1 RNA levels (DAVG₂₄) was -0.03 log₁₀ copies/ml and -0.61 log₁₀ copies/ml for the placebo and tenofovir disoproxil fumarate 300 mg recipients ($p < 0.0001$). A statistically significant difference in favour of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was seen in the time-weighted average change from baseline at week 24 (DAVG₂₄) for CD4 count (+13 cells/mm³ for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg *versus* -11 cells/mm³ for placebo, p -value = 0.0008). The antiviral response to tenofovir disoproxil fumarate was durable through 48 weeks (DAVG₄₈ was -0.57 log₁₀ copies/ml, proportion of patients with HIV-1 RNA below 400 or 50 copies/ml was 41% and 18% respectively). Eight (2%) tenofovir disoproxil fumarate 300 mg treated patients developed the K65R mutation within the first 48 weeks.

The 144-week, double-blind, active controlled phase of study GS-99-903 evaluated the efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg *versus* stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected adult patients naïve to antiretroviral therapy. The mean baseline CD4 cell count was 279 cells/mm³, the mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.91 log₁₀ copies/ml, 19% of patients had symptomatic HIV-1 infection and 18% had AIDS. Patients were stratified by baseline HIV-1 RNA and CD4 count. Forty-three percent of patients had baseline viral loads > 100,000 copies/ml and 39% had CD4 cell counts < 200 cells/ml.

By intent to treat analysis (missing data and switch in antiretroviral therapy (ART) considered as failure), the proportion of patients with HIV-1 RNA below 400 copies/ml and 50 copies/ml at 48 weeks of treatment was 80% and 76% respectively in the tenofovir disoproxil fumarate 300 mg arm, compared to 84% and 80% in the stavudine arm. At 144 weeks, the proportion of patients with HIV-1 RNA below 400 copies/ml and 50 copies/ml was 71% and 68% respectively in the tenofovir disoproxil fumarate 300 mg arm, compared to 64% and 63% in the stavudine arm.

The average change from baseline for HIV-1 RNA and CD4 count at 48 weeks of treatment was similar in both treatment groups (-3.09 and -3.09 $\log_{10}$ copies/ml; $+169$ and 167 cells/mm³ in the tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and stavudine groups, respectively). At 144 weeks of treatment, the average change from baseline remained similar in both treatment groups (-3.07 and -3.03 $\log_{10}$ copies/ml; $+263$ and $+283$ cells/mm³ in the tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and stavudine groups, respectively). A consistent response to treatment with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was seen regardless of baseline HIV-1 RNA and CD4 count.

The K65R mutation occurred in a slightly higher percentage of patients in the tenofovir disoproxil fumarate group than the active control group (2.7% *versus* 0.7%). Efavirenz or lamivudine resistance either preceded or was coincident with the development of K65R in all cases. Eight patients had HIV that expressed K65R in the tenofovir disoproxil fumarate 300 mg arm, 7 of these occurred during the first 48 weeks of treatment and the last one at week 96. No further K65R development was observed up to week 144. One patient in the tenofovir disoproxil (as fumarate) arm developed the K70E substitution in the virus. From both the genotypic and phenotypic analyses there was no evidence for other pathways of resistance to tenofovir.

Data pertaining to HBV

HBV antiviral activity in vitro: The *in vitro* antiviral activity of tenofovir against HBV was assessed in the HepG2 2.2.15 cell line. The EC₅₀ values for tenofovir were in the range of 0.14 to 1.5 μ mol/l, with CC₅₀ (50% cytotoxicity concentration) values > 100 μ mol/l.

Resistance: No HBV mutations associated with tenofovir disoproxil fumarate resistance have been identified (see Clinical efficacy and safety). In cell based assays, HBV strains expressing the rtV173L, rtL180M, and rtM204I/V mutations associated with resistance to lamivudine and telbivudine showed a susceptibility to tenofovir ranging from 0.7- to 3.4-fold that of wild-type virus. HBV strains expressing the rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V and rtM250V mutations associated with resistance to entecavir showed a susceptibility to tenofovir ranging from 0.6- to 6.9-fold that of wild-type virus. HBV strains expressing the adefovir-associated resistance mutations rtA181V and rtN236T showed a susceptibility to tenofovir ranging from 2.9- to 10-fold that of wild-type virus. Viruses containing the rtA181T mutation remained susceptible to tenofovir with EC₅₀ values 1.5-fold that of wild-type virus.

Clinical efficacy and safety

The demonstration of benefit of tenofovir disoproxil fumarate in compensated and decompensated disease is based on virological, biochemical and serological responses in adults with HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B. Treated patients included those who were treatment-naïve, lamivudine-experienced, adefovir dipivoxil-experienced and patients with lamivudine and/or adefovir dipivoxil resistance mutations at baseline. Benefit has also been demonstrated based on histological responses in compensated patients.

Experience in patients with compensated liver disease at 48 weeks (studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Results through 48 weeks from two randomised, phase 3 double-blind studies comparing tenofovir disoproxil fumarate to adefovir dipivoxil in adult patients with compensated liver disease are presented in Table 3 below. Study GS-US-174-0103 was conducted in 266 (randomised and treated) HBeAg positive patients while study GS-US-174-0102 was conducted in 375 (randomised and treated) patients negative for HBeAg and positive for HBeAb.

In both of these studies tenofovir disoproxil fumarate was significantly superior to adefovir dipivoxil for the primary efficacy endpoint of complete response (defined as HBV DNA levels < 400 copies/ml and Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis). Treatment with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was also associated with significantly greater proportions of patients with HBV DNA < 400 copies/ml, when compared to adefovir dipivoxil 10 mg treatment. Both treatments produced similar results with regard to histological response (defined as Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis) at week 48 (see Table 3 below).

In study GS-US-174-0103 a significantly greater proportion of patients in the tenofovir disoproxil fumarate group than in the adefovir dipivoxil group had normalised ALT and achieved HBsAg loss at week 48 (see Table 3 below).

Table 3: Efficacy parameters in compensated HBeAg negative and HBeAg positive patients at week 48

Parameter	Study 174-0102 (HBeAg negative)		Study 174-0103 (HBeAg positive)	
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Complete response (%)^a	71*	49	67*	12
Histology				
Histological response (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV DNA reduction from baseline^c (log ₁₀ copies/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
HBV DNA (%) < 400 copies/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalised ALT ^d	76	77	68*	54
Serology (%) HBeAg loss/seroconversion	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg loss/seroconversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-value *versus* adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Complete response defined as HBV DNA levels < 400 copies/ml and Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis.

^b Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis.

^c Median change from baseline HBV DNA merely reflects the difference between baseline HBV DNA and the limit of detection (LOD) of the assay.

^d The population used for analysis of ALT normalisation included only patients with ALT above ULN at baseline.

n/a = not applicable.

Tenofovir disoproxil fumarate was associated with significantly greater proportions of patients with undetectable HBV DNA (< 169 copies/ml [< 29 IU/ml]; the limit of quantification of the Roche Cobas Taqman HBV assay), when compared to adefovir dipivoxil (study GS-US-174-0102; 91%, 56% and study GS-US-174-0103; 69%, 9%), respectively.

Response to treatment with tenofovir disoproxil fumarate was comparable in nucleoside-experienced ($n = 51$) and nucleoside-naïve ($n = 375$) patients and in patients with normal ALT ($n = 21$) and abnormal ALT ($n = 405$) at baseline when studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103 were combined. Forty-nine of the 51 nucleoside-experienced patients were previously treated with lamivudine. Seventy-three percent of nucleoside-experienced and 69% of nucleoside-naïve patients achieved complete response to treatment; 90% of nucleoside-experienced and 88% of nucleoside-naïve patients achieved HBV DNA suppression < 400 copies/ml. All patients with normal ALT at baseline and 88% of patients with abnormal ALT at baseline achieved HBV DNA suppression < 400 copies/ml.

Experience beyond 48 weeks in studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103

In studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103, after receiving double-blind treatment for 48 weeks (either tenofovir disoproxil fumarate 300 mg or adefovir dipivoxil 10 mg), patients rolled over with no interruption in treatment to open-label tenofovir disoproxil fumarate. In studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103, 77% and 61% of patients continued in the study through to 384 weeks, respectively. At weeks 96, 144, 192, 240, 288 and 384, viral suppression, biochemical and serological responses were maintained with continued tenofovir disoproxil fumarate treatment (see Tables 4 and 5 below).

Table 4: Efficacy parameters in compensated HBeAg negative patients at week 96, 144, 192, 240, 288 and 384 open-label treatment

Parameter ^a	Study 174-0102 (HBeAg negative)											
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg roll over to tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copies/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalised ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serology (%) HBeAg loss/ seroconversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg loss/ seroconversion	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 Based upon Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis) - Patients who discontinued the study at any time prior to week 384 due to a protocol defined endpoint, as well as those completing week 384, are included in the denominator.

^b 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 48 weeks open-label.

^c 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 48 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

^d The population used for analysis of ALT normalisation included only patients with ALT above ULN at baseline.

^e 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 96 weeks open-label.

^f 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 96 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

^g 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 144 weeks open-label.

^h 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 144 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

ⁱ 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 192 weeks open-label.

^j 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 192 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

^k One patient in this group became HBsAg negative for the first time at the 240 week visit and was ongoing in the study at the time of the data cut-off. However, the subject's HBsAg loss was ultimately confirmed at the subsequent visit.

^l 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 240 weeks open-label.

^m 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 240 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

ⁿ Figures presented are cumulative percentages based upon a Kaplan Meier analysis excluding data collected after the addition of emtricitabine to open-label tenofovir disoproxil fumarate (KM-TDF).

^o 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 336 weeks open-label.

^p 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 336 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

n/a = not applicable.

Table 5: Efficacy parameters in compensated HBeAg positive patients at week 96, 144, 192, 240, 288 and 384 open-label treatment

Parameter ^a	Study 174-0103 (HBeAg positive)											
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg roll over to tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 90					
Week	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copies/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalised ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serology (%) HBeAg loss/ seroconversion	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg loss/ seroconversion	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

^a Based upon Long Term Evaluation algorithm (LTE Analysis) - Patients who discontinued the study at any time prior to week 384 due to a protocol defined endpoint, as well as those completing week 384, are included in the denominator.

- ^b 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 48 weeks open-label.
- ^c 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 48 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.
- ^d The population used for analysis of ALT normalisation included only patients with ALT above ULN at baseline.
- ^e 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 96 weeks open-label.
- ^f 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 96 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.
- ^g Figures presented are cumulative percentages based upon a Kaplan Meier analysis including data collected after the addition of emtricitabine to open-label tenofovir disoproxil fumarate (KM-ITT).
- ^h 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 144 weeks open-label.
- ⁱ 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 144 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.
- ^j 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 192 weeks open-label.
- ^k 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 192 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.
- ^l Figures presented are cumulative percentages based upon a Kaplan Meier analysis excluding data collected after the addition of emtricitabine to open-label tenofovir disoproxil fumarate (KM-TDF).
- ^m 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 240 weeks open-label.
- ⁿ 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 240 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.
- ^o 48 weeks of double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by 336 weeks open-label.
- ^p 48 weeks of double-blind adefovir dipivoxil followed by 336 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

Paired baseline and week 240 liver biopsy data were available for 331/489 patients who remained in studies GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103 at week 240 (see Table 6 below). Ninety-five percent (225/237) of patients without cirrhosis at baseline and 99% (93/94) of patients with cirrhosis at baseline had either no change or an improvement in fibrosis (Ishak fibrosis score). Of the 94 patients with cirrhosis at baseline (Ishak fibrosis score: 5 - 6), 26% (24) experienced no change in Ishak fibrosis score and 72% (68) experienced regression of cirrhosis by week 240 with a reduction in Ishak fibrosis score of at least 2 points.

Table 6: Histological response (%) in compensated HBeAg negative and HBeAg positive subjects at week 240 compared to baseline

	Study 174-0102 (HBeAg negative)		Study 174-0103 (HBeAg positive)	
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg roll over to tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg roll over to tenofovir disoproxil fumarate 300 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a The population used for analysis of histology included only patients with available liver biopsy data (Missing = Excluded) by week 240. Response after addition of emtricitabine is excluded (total of 17 subjects across both studies).

^b Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis score.

^c 48 weeks double-blind tenofovir disoproxil fumarate followed by up to 192 weeks open-label.
^d 48 weeks double-blind adefovir dipivoxil followed by up to 192 weeks open-label tenofovir disoproxil fumarate.

Experience in patients with HIV co-infection and prior lamivudine experience

In a randomised, 48-week double-blind, controlled study of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg in adult patients co-infected with HIV-1 and chronic hepatitis B with prior lamivudine experience (study ACTG 5127), the mean serum HBV DNA levels at baseline in patients randomised to the tenofovir arm were 9.45 log₁₀ copies/ml (n = 27). Treatment with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was associated with a mean change in serum HBV DNA from baseline, in the patients for whom there was 48-week data, of -5.74 log₁₀ copies/ml (n = 18). In addition, 61% of patients had normal ALT at week 48.

Experience in patients with persistent viral replication (study GS-US-174-0106)

The efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg or tenofovir disoproxil fumarate 300 mg plus 200 mg emtricitabine has been evaluated in a randomised, double-blind study (study GS-US-174-0106), in HBeAg positive and HBeAg negative adult patients who had persistent viraemia (HBV DNA $\geq$ 1,000 copies/ml) while receiving adefovir dipivoxil 10 mg for more than 24 weeks. At baseline, 57% of patients randomised to tenofovir disoproxil fumarate *versus* 60% of patients randomised to emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate treatment group had previously been treated with lamivudine. Overall at week 24, treatment with tenofovir disoproxil fumarate resulted in 66% (35/53) of patients with HBV DNA < 400 copies/ml (< 69 IU/ml) *versus* 69% (36/52) of patients treated with emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate (p = 0.672). In addition 55% (29/53) of patients treated with tenofovir disoproxil fumarate had undetectable HBV DNA (< 169 copies/ml [< 29 IU/ml]; the limit of quantification of the Roche Cobas TaqMan HBV assay) *versus* 60% (31/52) of patients treated with emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate (p = 0.504). Comparisons between treatment groups beyond week 24 are difficult to interpret since investigators had the option to intensify treatment to open-label emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Long-term studies to evaluate the benefit/risk of bitherapy with emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate in HBV monoinfected patients are ongoing.

Experience in patients with decompensated liver disease at 48 weeks (study GS-US-174-0108)

Study GS-US-174-0108 is a randomised, double-blind, active controlled study evaluating the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (n = 45), emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate (n = 45), and entecavir (n = 22), in patients with decompensated liver disease. In the tenofovir disoproxil fumarate treatment arm, patients had a mean CPT score of 7.2, mean HBV DNA of 5.8 log₁₀ copies/ml and mean serum ALT of 61 U/l at baseline. Forty-two percent (19/45) of patients had at least 6 months of prior lamivudine experience, 20% (9/45) of patients had prior adefovir dipivoxil experience and 9 of 45 patients (20%) had lamivudine and/or adefovir dipivoxil resistance mutations at baseline. The co-primary safety endpoints were discontinuation due to an adverse event and confirmed increase in serum creatinine $\geq$ 0.5 mg/dl or confirmed serum phosphate of < 2 mg/dl.

In patients with CPT scores $\leq$ 9, 74% (29/39) of tenofovir disoproxil fumarate, and 94% (33/35) of emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate treatment groups achieved HBV DNA < 400 copies/ml after 48 weeks of treatment.

Overall, the data derived from this study are too limited to draw any definitive conclusions on the comparison of emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate *versus* tenofovir disoproxil fumarate, (see Table 7 below).

Table 7: Safety and efficacy parameters in decompensated patients at week 48

Parameter	Study 174-0108		
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg or 1 mg) n = 22
Tolerability failure (permanent discontinuation of study drug due to a treatment emergent AE) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Confirmed increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dl from baseline or confirmed serum phosphate of < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 copies/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 point decrease in CPT from baseline n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Mean change from baseline in CPT score	-0.8	-0.9	-1.3
Mean change from baseline in MELD score	-1.8	-2.3	-2.6

^a p-value comparing the combined tenofovir-containing arms *versus* the entecavir arm = 0.622,
^b p-value comparing the combined tenofovir-containing arms *versus* the entecavir arm = 1.000.

Experience beyond 48 weeks in study GS-US-174-0108

Using a noncompleter/switch = failure analysis, 50% (21/42) of subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate, 76% (28/37) of subjects receiving emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate and 52% (11/21) of subjects receiving entecavir achieved HBV DNA < 400 copies/ml at week 168.

Experience in patients with lamivudine-resistant HBV at 96 weeks (study GS-US-174-0121)

The efficacy and safety of 300 mg tenofovir disoproxil fumarate was evaluated in a randomised, double-blind study (GS-US-174-0121) in HBeAg positive and HBeAg negative patients (n = 280) with compensated liver disease, viraemia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), and genotypic evidence of lamivudine resistance (rtM204I/V +/- rtL180M). Only five had adefovir-associated resistance mutations at baseline. One hundred forty-one and 139 adult subjects were randomised to a tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate treatment arm, respectively. Baseline demographics were similar between the two treatment arms: At baseline, 52.5% of subjects were HBeAg negative, 47.5% were HBeAg positive, mean HBV DNA level was 6.5 log₁₀ copies/ml, and mean ALT was 79 U/l, respectively.

After 240 weeks of treatment, 117 of 141 subjects (83%) randomised to tenofovir disoproxil fumarate had HBV DNA < 400 copies/ml, and 51 of 79 subjects (65%) had ALT normalisation. After 240 weeks of treatment with emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate, 115 of 139 subjects (83%) had HBV DNA < 400 copies/ml, and 59 of 83 subjects (71%) had ALT normalisation. Among the HBeAg positive subjects randomised to tenofovir disoproxil fumarate, 16 of 65 subjects (25%) experienced HBeAg loss, and 8 of 65 subjects (12%) experienced anti-HBe seroconversion through week 240. In the HBeAg positive subjects randomised to emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate, 13 of 68 subjects (19%) experienced HBeAg loss, and 7 of 68 subjects (10%) experienced anti-HBe seroconversion through week 240. Two subjects randomised to tenofovir disoproxil fumarate experienced HBsAg loss by Week 240, but not seroconversion to anti-HBs. Five subjects randomised to emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate experienced HBsAg loss, with 2 of these 5 subjects experiencing seroconversion to anti-HBs.

Clinical resistance

Four hundred and twenty-six HBeAg negative (GS-US-174-0102, n = 250) and HBeAg positive (GS-US-174-0103, n = 176) patients initially randomised to double-blind tenofovir disoproxil fumarate treatment and then switched to open-label tenofovir disoproxil fumarate treatment were evaluated for genotypic changes in HBV polymerase from baseline. Genotypic evaluations performed on all patients with HBV DNA > 400 copies/ml at week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) and 384 (n = 2) of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy showed that no mutations associated with tenofovir disoproxil fumarate resistance have developed.

Two hundred and fifteen HBeAg negative (GS-US-174-0102, n = 125) and HBeAg positive (GS-US-174-0103, n = 90) patients initially randomised to double-blind adefovir dipivoxil treatment and then switched to open-label tenofovir disoproxil fumarate treatment were evaluated for genotypic changes in HBV polymerase from baseline. Genotypic evaluations performed on all patients with HBV DNA > 400 copies/ml at week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) and 384 (n = 2) of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy showed that no mutations associated with tenofovir disoproxil fumarate resistance have developed.

In study GS-US-174-0108, 45 patients (including 9 patients with lamivudine and/or adefovir dipivoxil resistance mutations at baseline) received tenofovir disoproxil fumarate for up to 168 weeks. Genotypic data from paired baseline and on treatment HBV isolates were available for 6/8 patients with HBV DNA > 400 copies/ml at week 48. No amino acid substitutions associated with resistance to tenofovir disoproxil fumarate were identified in these isolates. Genotypic analysis was conducted for 5 subjects in the tenofovir disoproxil fumarate arm post week 48. No amino acid substitutions associated with tenofovir disoproxil fumarate resistance were detected in any subject.

In study GS-US-174-0121, 141 patients with lamivudine resistance substitutions at baseline received tenofovir disoproxil fumarate for up to 96 weeks. Genotypic data from paired baseline and on treatment HBV isolates were available for 6 of 9 patients with HBV DNA > 400 copies/ml at their last time point on tenofovir disoproxil fumarate. No amino acid substitutions associated with resistance to tenofovir disoproxil fumarate were identified in these isolates.

In a paediatric study (GS-US-174-0115), 52 patients (including 6 patients with lamivudine resistance mutations at baseline) received tenofovir disoproxil fumarate for up to 72 weeks. Genotypic evaluations were performed on all patients with HBV DNA > 400 copies/ml at week

48 (n = 6) and week 72 (n = 5). No amino acid substitutions associated with resistance to tenofovir disoproxil fumarate were identified in these isolates.

Paediatric population

HIV-1: In study GS-US-104-0321, 87 HIV-1 infected treatment-experienced patients 12 to < 18 years of age were treated with tenofovir disoproxil fumarate (n = 45) or placebo (n = 42) in combination with an optimised background regimen (OBR) for 48 weeks. Due to limitations of the study, a benefit of tenofovir disoproxil fumarate over placebo was not demonstrated based on plasma HIV-1 RNA levels at week 24. However, a benefit is expected for the adolescent population based on extrapolation of adult data and comparative pharmacokinetic data (see section 5.2).

In patients who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate or placebo, mean lumbar spine BMD Z-score was -1.004 and -0.809, and mean total body BMD Z-score was -0.866 and -0.584, respectively, at baseline. Mean changes at week 48 (end of double-blind phase) were -0.215 and -0.165 in lumbar spine BMD Z-score, and -0.254 and -0.179 in total body BMD Z-score for the tenofovir disoproxil fumarate and placebo groups, respectively. The mean rate of BMD gain was less in the tenofovir disoproxil fumarate group compared to the placebo group. At week 48, six adolescents in the tenofovir disoproxil fumarate group and one adolescent in the placebo group had significant lumbar spine BMD loss (defined as > 4% loss). Among 28 patients receiving 96 weeks of treatment with tenofovir disoproxil fumarate, BMD Z-scores declined by -0.341 for lumbar spine and -0.458 for total body.

In study GS-US-104-0352, 97 treatment-experienced patients 2 to < 12 years of age with stable, virologic suppression on stavudine- or zidovudine-containing regimens were randomised to either replace stavudine or zidovudine with tenofovir disoproxil fumarate (n = 48) or continue on their original regimen (n = 49) for 48 weeks. At week 48, 83% of patients in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group and 92% of patients in the stavudine or zidovudine treatment group had HIV-1 RNA concentrations < 400 copies/ml. The difference in the proportion of patients who maintained < 400 copies/ml at week 48 was mainly influenced by the higher number of discontinuations in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group. When missing data were excluded, 91% of patients in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group and 94% of patients in the stavudine or zidovudine treatment group had HIV-1 RNA concentrations < 400 copies/ml at week 48.

Reductions in BMD have been reported in paediatric patients. In patients who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate, or stavudine or zidovudine, mean lumbar spine BMD Z-score was -1.034 and -0.498, and mean total body BMD Z-score was -0.471 and -0.386, respectively, at baseline. Mean changes at week 48 (end of randomised phase) were 0.032 and 0.087 in lumbar spine BMD Z-score, and -0.184 and -0.027 in total body BMD Z-score for the tenofovir disoproxil fumarate and stavudine or zidovudine groups, respectively. The mean rate of lumbar spine bone gain at week 48 was similar between the tenofovir disoproxil fumarate treatment group and the stavudine or zidovudine treatment group. Total body bone gain was less in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group compared to the stavudine or zidovudine treatment group. One tenofovir disoproxil fumarate treated subject and no stavudine or zidovudine treated subjects experienced significant (> 4%) lumbar spine BMD loss at week 48. BMD Z-scores declined by -0.012 for lumbar spine and by -0.338 for total body in the 64 subjects who were treated with tenofovir disoproxil fumarate for 96 weeks. BMD Z-scores were not adjusted for height and weight.

In study GS-US-104-0352, 4 out of 89 paediatric patients exposed to tenofovir disoproxil fumarate discontinued due to adverse reactions consistent with proximal renal tubulopathy (median tenofovir disoproxil fumarate exposure 104 weeks).

Chronic hepatitis B: In study GS-US-174-0115, 106 HBeAg negative and HBeAg positive patients aged 12 to < 18 years with chronic HBV infection [HBV DNA $\geq 10^5$ copies/ml, elevated serum ALT ($\geq 2 \times$ ULN) or a history of elevated serum ALT levels in the past 24 months] were treated with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 52) or placebo (n = 54) for 72 weeks. Subjects must have been naïve to tenofovir disoproxil fumarate, but could have received interferon based regimens (> 6 months prior to screening) or any other non-tenofovir disoproxil fumarate containing oral anti-HBV nucleoside/nucleotide therapy (> 16 weeks prior to screening). At week 72, overall 88% (46/52) of patients in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group and 0% (0/54) of patients in the placebo group had HBV DNA < 400 copies/ml. Seventy-four percent (26/35) of patients in the tenofovir disoproxil fumarate group had normalised ALT at week 72 compared to 31% (13/42) in the placebo group. Response to treatment with tenofovir disoproxil fumarate was comparable in nucleos(t)ide-naïve (n = 20) and nucleos(t)ide-experienced (n = 32) patients, including lamivudine-resistant patients (n = 6). Ninety-five percent of nucleos(t)ide-naïve patients, 84% of nucleos(t)ide-experienced patients, and 83% of lamivudine-resistant patients achieved HBV DNA < 400 copies/ml at week 72. Thirty-one of the 32 nucleos(t)ide-experienced patients had prior lamivudine experience. At week 72, 96% (27/28) of immune-active patients (HBV DNA $\geq 10^5$ copies/ml, serum ALT > 1.5 $\times$ ULN) in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group and 0% (0/32) of patients in the placebo group had HBV DNA < 400 copies/ml. Seventy-five percent (21/28) of immune-active patients in the tenofovir disoproxil fumarate group had normal ALT at week 72 compared to 34% (11/32) in the placebo group.

No subjects met the primary safety endpoint of a 6% decrease in lumbar spine BMD. In subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate or placebo, mean (SD) lumbar spine BMD Z-score was -0.43 (0.764) and -0.28 (0.813), and mean total body BMD Z-score was -0.20 (1.126) and -0.26 (0.878), respectively, at baseline. The mean (SD) change in lumbar spine BMD Z-score from baseline to week 72 in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate was -0.05 (0.310) and 0.07 (0.377) in those receiving placebo. The mean change in whole body BMD Z-score in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate was -0.15 (0.379) and 0.06 (0.361) in those receiving placebo. BMD Z-scores were not adjusted for height and weight. The mean percentage increase in whole body and lumbar spine BMD from baseline to week 72 was 2.84% and 4.95%, respectively, in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate. These mean percentage increases in whole body and lumbar spine BMD were 2.53% and 3.19% less, respectively, when compared to subjects receiving placebo. Three subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group and 2 subjects in the placebo group had a decrease of > 4% in spine BMD.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with tenofovir disoproxil fumarate tablets in one or more subsets of the paediatric population in HIV and chronic hepatitis B (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Tenofovir disoproxil fumarate is a water soluble ester prodrug which is rapidly converted *in vivo* to tenofovir and formaldehyde.

Tenofovir is converted intracellularly to tenofovir monophosphate and to the active component, tenofovir diphosphate.

Absorption

Following oral administration of tenofovir disoproxil fumarate to HIV infected patients, tenofovir disoproxil fumarate is rapidly absorbed and converted to tenofovir. Administration of multiple doses of tenofovir disoproxil fumarate with a meal to HIV infected patients resulted in mean (%CV) tenofovir C_{max} , AUC, and C_{min} values of 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml and 64.4 (39.4%) ng/ml, respectively. Maximum tenofovir concentrations are observed in serum within one hour of dosing in the fasted state and within two hours when taken with food. The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil fumarate in fasted patients was approximately 25%. Administration of tenofovir disoproxil fumarate with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in tenofovir AUC by approximately 40% and C_{max} by approximately 14%. Following the first dose of tenofovir disoproxil fumarate in fed patients, the median C_{max} in serum ranged from 213 to 375 ng/ml. However, administration of tenofovir disoproxil fumarate with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir.

Distribution

Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of tenofovir was estimated to be approximately 800 ml/kg. After oral administration of tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir is distributed to most tissues with the highest concentrations occurring in the kidney, liver and the intestinal contents (preclinical studies). *In vitro* protein binding of tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 µg/ml.

Biotransformation

In vitro studies have determined that neither tenofovir disoproxil fumarate nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes. Moreover, at concentrations substantially higher (approximately 300-fold) than those observed *in vivo*, tenofovir did not inhibit *in vitro* drug metabolism mediated by any of the major human CYP450 isoforms involved in drug biotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarate at a concentration of 100 µmol/l had no effect on any of the CYP450 isoforms, except CYP1A1/2, where a small (6%) but statistically significant reduction in metabolism of CYP1A1/2 substrate was observed. Based on these data, it is unlikely that clinically significant interactions involving tenofovir disoproxil fumarate and medicinal products metabolised by CYP450 would occur.

Elimination

Tenofovir is primarily excreted by the kidney by both filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 230 ml/h/kg (approximately 300 ml/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/h/kg (approximately 210 ml/min), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4).

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of tenofovir were independent of tenofovir disoproxil fumarate dose over the dose range 75 to 600 mg and were not affected by repeated dosing at any dose level.

Age

Pharmacokinetic studies have not been performed in the elderly (over 65 years of age).

Gender

Limited data on the pharmacokinetics of tenofovir in women indicate no major gender effect.

Ethnicity

Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Paediatric population

HIV-1: Steady-state pharmacokinetics of tenofovir were evaluated in 8 HIV-1 infected adolescent patients (aged 12 to < 18 years) with body weight ≥ 35 kg. Mean ($\pm$ SD) $C_{\max}$ and AUC_{τ} are 0.38 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ and 3.39 ± 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively. Tenofovir exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg.

Chronic hepatitis B: Steady-state tenofovir exposure in HBV infected adolescent patients (12 to < 18 years of age) receiving an oral daily dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg.

Pharmacokinetic studies have not been performed with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg tablets in children under 12 years or with renal impairment.

Renal impairment

Pharmacokinetic parameters of tenofovir were determined following administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg to 40 non-HIV, non-HBV infected adult patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when $\text{CrCl} > 80$ ml/min; mild with $\text{CrCl} = 50\text{--}79$ ml/min; moderate with $\text{CrCl} = 30\text{--}49$ ml/min and severe with $\text{CrCl} = 10\text{--}29$ ml/min). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) tenofovir exposure increased from 2,185 (12%) ng·h/ml in subjects with $\text{CrCl} > 80$ ml/min to respectively 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml and 15,985 (45%) ng·h/ml in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The dosing recommendations in patients with renal impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower $C_{\min}$ levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min) requiring haemodialysis, between dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean $C_{\max}$ of 1,032 ng/ml and a mean $AUC_{0\text{--}48\text{h}}$ of 42,857 ng·h/ml.

It is recommended that the dosing interval for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is modified in adult patients with creatinine clearance < 50 ml/min or in patients who already have ESRD and require dialysis (see section 4.2).

The pharmacokinetics of tenofovir in non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 ml/min and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

The pharmacokinetics of tenofovir in paediatric patients with renal impairment have not been studied. No data are available to make dose recommendations (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

A single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate was administered to non-HIV, non-HBV infected adult patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetics were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ values were 223 (34.8%) ng/ml and 2,050 (50.8%) ng·h/ml, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/ml and 2,310 (43.5%) ng·h/ml in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/ml and 2,740 (44.0%) ng·h/ml in subjects with severe hepatic impairment.

Intracellular pharmacokinetics

In non-proliferating human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) the half-life of tenofovir diphosphate was found to be approximately 50 hours, whereas the half-life in phytohaemagglutinin-stimulated PBMCs was found to be approximately 10 hours.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical safety pharmacology studies reveal no special hazard for humans. Findings in repeated dose toxicity studies in rats, dogs and monkeys at exposure levels greater than or equal to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use include renal and bone toxicity and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (BMD) (rats and dogs). The bone toxicity in young adult rats and dogs occurred at exposures ≥ 5 -fold the exposure in paediatric or adult patients; bone toxicity occurred in juvenile infected monkeys at very high exposures following subcutaneous dosing (≥ 40 -fold the exposure in patients). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in BMD.

Genotoxicity studies revealed positive results in the *in vitro* mouse lymphoma assay, equivocal results in one of the strains used in the Ames test, and weakly positive results in an UDS test in primary rat hepatocytes. However, it was negative in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

Oral carcinogenicity studies in rats and mice only revealed a low incidence of duodenal tumours at an extremely high dose in mice. These tumours are unlikely to be of relevance to humans.

Reproductive studies in rats and rabbits showed no effects on mating, fertility, pregnancy or foetal parameters. However, tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in peri-postnatal toxicity studies at maternally toxic doses.

The active substance tenofovir disoproxil fumarate and its main transformation products are persistent in the environment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, croscarmellose sodium and magnesium stearate

Film-coating

Hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, triacetin, FD&C Blue #2/Indigo Carmine AL and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

30's Count: White opaque 60 cc HDPE bottles filled with 1gm silica gel canister, polyester coil closed with 33 mm child resistant closures.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Laurus Labs Limited
2nd Floor, Serene Chambers, Road No.-7
Banjara Hills, Hyderabad – 500034.
India

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2017

Package leaflet: Information for the patient

Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 300 mg

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

Keep this leaflet. You may need to read it again.

If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.

This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What tenofovir disoproxil fumarate tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take tenofovir disoproxil fumarate tablets
3. How to take tenofovir disoproxil fumarate tablets
4. Possible side effects
5. How to store tenofovir disoproxil fumarate tablets
6. Contents of the pack and other information

If tenofovir disoproxil fumarate tablets have been prescribed for your child, please note that all the information in this leaflet is addressed to your child (in this case please read "your child" instead of "you").

1. What tenofovir disoproxil fumarate tablets is and what it is used for

Tenofovir disoproxil fumarate tablets contain the active substance tenofovir disoproxil. This active substance is an antiretroviral or antiviral medicine which is used to treat HIV or HBV infection or both. tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor, generally known as an NRTI and works by interfering with the normal working of enzymes (in HIV reverse transcriptase; in hepatitis B DNA polymerase) that are essential for the viruses to reproduce themselves. In HIV tenofovir disoproxil fumarate tablets should always be used combined with other medicines to treat HIV infection. Tenofovir disoproxil fumarate tablets are a treatment for HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection. The tablets are suitable for:

- adults
- adolescents aged 12 to less than 18 years who have already been treated with other HIV medicines which are no longer fully effective due to development of resistance, or have caused side effects.
- Tenofovir disoproxil fumarate tablets are also a treatment for chronic hepatitis B, an infection with HBV
- (hepatitis B virus). The tablets are suitable for:
 - adults
 - adolescents aged 12 to less than 18 years.

You do not have to have HIV to be treated with tenofovir disoproxil fumarate tablets for HBV. This medicine is not a cure for HIV infection. While taking tenofovir disoproxil fumarate tablets you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection. You can also pass on HIV or HBV to others, so it is important to take precautions to avoid infecting other people.

2. What you need to know before you take tenofovir disoproxil fumarate tablets

Do not take tenofovir disoproxil fumarate tablets

If you are allergic to tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate or any of the other ingredients of this medicine listed in section 6.

If this applies to you, tell your doctor immediately and don't take tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Take care not to infect other people. You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people. Tenofovir

disoproxil fumarate tablets do not reduce the risk of passing on HBV to others through sexual contact or blood contamination. You must continue to take precautions to avoid this.

Talk to your doctor or pharmacist if you have had kidney disease or if tests have shown problems with your kidneys. Tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be given to adolescents with existing kidney problems. Before starting

treatment, your doctor may order blood tests to assess your kidney function. Tenofovir disoproxil fumarate tablets may affect your kidneys during treatment. Your doctor may order blood tests during treatment to monitor how your kidneys work. If

you are an adult, your doctor may advise you to take the tablets less often. Do not reduce the prescribed dose, unless your doctor has told you to do so.

Tenofovir disoproxil fumarate tablets is not usually taken with other medicines that can damage your kidneys (see Other medicines and tenofovir disoproxil fumarate tablets). If this is unavoidable, your doctor will monitor your kidney function once a week.

Bone problems. Some adult patients with HIV taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). The length of combination antiretroviral therapy, corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index, among others, may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these symptoms tell your doctor.

Bone problems (sometimes resulting in fractures) may also occur due to damage to kidney tubule cells (see section 4, Possible side effects).

Talk to your doctor if you have a history of liver disease, including hepatitis. Patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If

you have hepatitis B infection, your doctor will carefully consider the best treatment for you. If you have a history of liver disease or chronic hepatitis B infection your doctor may conduct blood tests to monitor your liver function.

Look out for infections. If you have advanced HIV infection (AIDS) and have an infection, you may develop symptoms of infection and inflammation or worsening of the symptoms of an existing infection once treatment with tenofovir disoproxil

fumarate tablets is started. These symptoms may indicate that your body's improved immune system is fighting infection. Look out for signs of inflammation or infection soon after you start taking tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you notice signs of inflammation or infection, tell your doctor at once.

In addition to the opportunistic infections, autoimmune disorders (a condition that occurs when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please inform your doctor immediately to seek necessary treatment.

Talk to your doctor or pharmacist if you are over 65. Tenofovir disoproxil fumarate tablets has not been studied in patients over 65 years of age. If you are older than this and are prescribed tenofovir disoproxil fumarate tablets, your doctor will monitor you carefully.

Children and adolescents

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are suitable for:

HIV-1 infected adolescents aged 12 to less than 18 years who weigh at least 35 kg and who have already been treated with other HIV medicines which are no longer fully effective due to development of resistance, or have caused side effects

HBV infected adolescents aged 12 to less than 18 years who weigh at least 35 kg.

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are not suitable for the following groups:

Not for HIV-1 infected children under 12 years of age

Not for HBV infected children under 12 years of age.

For dosage see section 3, How to take tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Other medicines and tenofovir disoproxil fumarate tablets

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Don't stop any anti-HIV medicines prescribed by your doctor when you start tenofovir disoproxil fumarate tablets if you have both HBV and HIV.

Do not take tenofovir disoproxil fumarate tablets if you are already taking other medicines containing tenofovir disoproxil fumarate. Do not take tenofovir disoproxil fumarate tablets together with medicines containing adefovir dipivoxil (a medicine used to treat chronic hepatitis B).

It is very important to tell your doctor if you are taking other medicines that may damage your kidneys.

These include:

aminoglycosides, pentamidine or vancomycin (for bacterial infection),

amphotericin B (for fungal infection),

foscarnet, ganciclovir, or cidofovir (for viral infection),

interleukin-2 (to treat cancer),

adefovir dipivoxil (for HBV),

tacrolimus (for suppression of the immune system),

non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, to relieve bone or muscle pains).

Other medicines containing didanosine (for HIV infection): Taking tenofovir disoproxil fumarate tablets with other antiviral medicines that contain didanosine can raise the levels of didanosine in your blood and may reduce CD4 cell counts.

Rarely, inflammation of the pancreas and lactic acidosis (excess lactic acid in the blood), which sometimes caused death, have been reported when medicines containing tenofovir disoproxil fumarate and didanosine were taken together. Your doctor will carefully consider whether to treat you with combinations of tenofovir and didanosine.

It is also important to tell your doctor if you are taking ledipasvir/sofosbuvir to treat hepatitis C infection.

Tenofovir disoproxil fumarate tablets with food and drink

Take tenofovir disoproxil fumarate tablets with food (for example, a meal or a snack).

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

You must not take tenofovir disoproxil fumarate tablets during pregnancy unless specifically discussed with your doctor. Although there are limited clinical data on the use of tenofovir disoproxil fumarate tablets in pregnant women, it is not usually used unless absolutely necessary.

Try to avoid getting pregnant during treatment with tenofovir disoproxil fumarate tablets. You must use an effective method of contraception to avoid becoming pregnant.

If you become pregnant, or plan to become pregnant, ask your doctor about the potential benefits and risks of your antiretroviral therapy to you and your child.

If you have taken tenofovir disoproxil fumarate tablets during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child.

In children whose mothers took medicines like tenofovir disoproxil fumarate tablets (NRTIs) during pregnancy, the benefit from the protection against the virus outweighed the risk of side effects.

Do not breast-feed during treatment with tenofovir disoproxil fumarate tablets. This is because the active substance in this medicine passes into human breast milk.

If you are a woman with HIV or HBV do not breast-feed, to avoid passing the virus to the baby in breast milk.

Driving and using machines

Tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause dizziness. If you feel dizzy while taking tenofovir disoproxil fumarate tablets, do not drive or ride a bicycle and do not use any tools or machines.

Tenofovir disoproxil fumarate tablets contains lactose

Tell your doctor before taking tenofovir disoproxil fumarate tablets if you cannot tolerate lactose or if you have an intolerance to any other sugars.

3. How to take tenofovir disoproxil fumarate tablets

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is:

Adults: 1 tablet each day with food (for example, a meal or a snack).

Adolescents aged 12 to less than 18 years who weigh at least 35 kg: 1 tablet each day with food (for example, a meal or a snack).

If you have particular difficulty swallowing, you can use the tip of a spoon to crush the tablet. Then mix the powder with about 100 ml (half a glass) of water, orange juice or grape juice and drink immediately.

Always take the dose recommended by your doctor. This is to make sure that your medicine is fully effective, and to reduce the risk of developing resistance to the treatment. Do not change the dose unless your doctor tells you to.

If you are an adult and have problems with your kidneys, your doctor may advise you to take tenofovir disoproxil fumarate tablets less frequently.

If you have HBV your doctor may offer you an HIV test to see if you have both HBV and HIV. Refer to the patient information leaflets of the other antiretrovirals for guidance on how to take those medicines.

If you take more tenofovir disoproxil fumarate tablets than you should

If you accidentally take too many tenofovir disoproxil fumarate tablets, you may be at increased risk of experiencing possible side effects with this medicine (see section 4, Possible side effects).

Contact your doctor or nearest emergency

department for advice. Keep the tablet bottle with you so that you can easily describe what you have taken.

If you forget to take tenofovir disoproxil fumarate tablets

It is important not to miss a dose of tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you miss a dose, work out how long since you should have taken it.

If it is less than 12 hours after it is usually taken, take it as soon as you can, and then take your next dose at its regular time.

If it is more than 12 hours since you should have taken it, forget about the missed dose. Wait and take the next dose at the regular time. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you throw up less than 1 hour after taking tenofovir disoproxil fumarate tablets, take another tablet. You do not need to take another tablet if you were sick more than 1 hour after taking tenofovir disoproxil fumarate tablets.

If you stop taking tenofovir disoproxil fumarate tablets

Don't stop taking tenofovir disoproxil fumarate tablets without your doctor's advice. Stopping treatment with tenofovir disoproxil fumarate tablets may reduce the effectiveness of the treatment recommended by your doctor.

If you have hepatitis B or HIV and hepatitis B together (co-infection), it is very important not to stop your tenofovir disoproxil fumarate tablets treatment without talking to your doctor first.

Some patients have had blood tests or symptoms

indicating that their hepatitis has got worse after stopping tenofovir disoproxil fumarate tablets.

You may require blood tests for several months after stopping treatment. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment is

not recommended as this may lead to worsening of your hepatitis.

Talk to your doctor before you stop taking tenofovir disoproxil fumarate tablets for any reason, particularly if you are experiencing any side effects or you have another illness.

Tell your doctor immediately about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

Contact your doctor before you restart taking tenofovir disoproxil fumarate tablets.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible serious side effects: tell your doctor immediately

Lactic acidosis (excess lactic acid in the blood) is a rare (can affect up to 1 in every 1,000 patients) but serious side effect that can be fatal. The following side effects may be signs of lactic acidosis:

deep, rapid breathing

drowsiness

feeling sick (nausea), being sick (vomiting) and stomach pain

If you think that you may have lactic acidosis, contact your doctor immediately.

Other possible serious side effects

The following side effects are uncommon (this can affect up to 1 in every 100 patients):

pain in the tummy (abdomen) caused by inflammation of the pancreas

damage to kidney tubule cells

The following side effects are rare (these can affect up to 1 in every 1,000 patients):

inflammation of the kidney, passing a lot of urine and feeling thirsty

changes to your urine and back pain caused by kidney problems, including kidney failure

softening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures), which may occur due to damage to kidney tubule cells

fatty liver

If you think that you may have any of these serious side effects, talk to your doctor.

Most frequent side effects

The following side effects are very common (these can affect at least 10 in every 100 patients):

diarrhoea, being sick (vomiting), feeling sick (nausea), dizziness, rash, feeling weak

Tests may also show:

decreases in phosphate in the blood

Other possible side effects

The following side effects are common (these can affect up to 10 in every 100 patients):

headache, stomach pain, feeling tired, feeling bloated, flatulence

Tests may also show:

liver problems

The following side effects are uncommon (these can affect up to 1 in every 100 patients):

breakdown of muscle, muscle pain or weakness

Tests may also show:

decreases in potassium in the blood

increased creatinine in your blood

pancreas problems

The breakdown of muscle, softening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures), muscle pain, muscle weakness and decreases in potassium or phosphate in the blood may occur due to damage to kidney tubule cells.

The following side effects are rare (these can affect up to 1 in every 1,000 patients):

pain in the tummy (abdomen) caused by inflammation of the liver

swelling of the face, lips, tongue or throat

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

5. How to store tenofovir disoproxil fumarate tablets

Do not store above 30°C. Store in the original container.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle and carton after {Exp.}. The expiry date refers to the last day of that month.

Keep out the reach and sight of children.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What tenofovir disoproxil fumarate tablets contains

The active substance is tenofovir. Each film-coated tablet contains tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg).

The other ingredients are lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, croscarmellose sodium and magnesium stearate which make up the tablet core, and

Hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide,

triacetin, FD&C Blue #2/Indigo Carmine AL and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum

Lake which make up the tablet coating. Refer to section 2 “tenofovir disoproxil fumarate tablets contains lactose”.

What tenofovir disoproxil fumarate tablets looks like and contents of the pack

Tenofovir disoproxil fumarate tablets are blue colored, oval shaped, film-coated tablets, with “LA16” debossed on one side and plain on the other. Tenofovir disoproxil fumarate tablets are supplied in bottles containing 30 tablets.

30's Count: White opaque 60 cc HDPE bottles filled with 1gm silica gel canister, polyester coil closed with 33 mm child resistant closures.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

Laurus Labs Limited,

2nd Floor, Serene Chambers, Road No.-7,

Banjara Hills, Hyderabad, Telangana – 500034.

India.

Manufacturer:

Laurus Labs Limited, (Unit-2),

Plot No:19, 20 & 21, Western Sector, APSEZ,

Atchutapuram Mandal,

Visakhapatnam-District-531011,

Andhra Pradesh, India.

This leaflet was last revised in 06/2017.

Переклад з мови на
ТІЛЬКИ ЗА РЕЦЕПТОМ

UA/17453/02/02
вип 29.05.2019

ТЕНОФОВІРУ ДИЗОПРОКСИЛУ ФУМАРАТ ТАБЛЕТКИ ПО 300 МГ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Тенофовіру дизопроксилу фумарат
таблетки по 300 мг

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:
тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг (еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу).
Цей лікарський препарат містить лактози моногідрат.
Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Синього кольору овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «LA16»
з однієї сторони і гладкі з іншої сторони.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Терапевтичні показання

ВІЛ-1 інфекція

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарат призначаються в комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими препаратами для лікування ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів дорослого віку.

Переваги лікування серед дорослих пацієнтів тенофовіру дизопроксилу фумаратом при ВІЛ-1-інфекції засновані на результатах одного дослідження серед пацієнтів, які не отримували попереднього лікування, включаючи пацієнтів з високим вірусним навантаженням ($> 100\,000$ копій / мл) і дослідження, в яких тенофовіру дизопроксилу фумарат додавався до стабільної фонові терапії (головним чином, до тритерапії) у пацієнтів, які отримували антиретровірусні препарати, які перенесли ранню вірусологічну недостатність ($< 10\,000$ копій / мл, при цьому більшість пацієнтів мали < 5000 копій / мл).

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарат також призначені для лікування підлітків, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до NRTI або токсичністю, що виключає використання агентів першої лінії віком від 12 до < 18 років.

Вибір таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату для лікування хворих на ВІЛ-1, які пройшли антиретровірусну терапію, повинен ґрунтуватися на індивідуальному тестуванні на вірусну стійкість та / або анамнезу лікування пацієнтів.

Інфекція гепатиту В

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарат призначені для лікування хронічного гепатиту В у пацієнтів дорослого віку з:

- компенсованим захворюванням печінки, з ознаками активної реплікації вірусу, постійно підвищених рівнів сироваткової аланінамінотрансферази (ALT) та гістологічними ознаками активного запалення та / або фіброзу (див. розділ 5.1).

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

- доведеною наявністю інфекції резистентним до ламівудину вірусом гепатиту В (див. розділи 4.8 і 5.1).
- декомпенсованим захворюванням печінки (див. розділи 4.4, 4.8 і 5.1).

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарат призначені для лікування хронічного гепатиту В у підлітків від 12 до <18 років з:

- компенсованим захворюванням печінки та ознаками активного захворювання імунної системи, тобто активною реплікацією вірусу, постійно підвищеними рівнями ALT у сироватці та гістологічними ознаками активного запалення та / або фіброзу (див. розділи 4.4, 4.8 та 5.1).

4.2 Спосіб призначення та дози

Терапія повинна бути призначена лікарем, досвідченим у лікуванні ВІЛ-інфекції та / або лікуванні хронічного гепатиту В.

Дози

Дорослі

Рекомендована доза прийому таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату для лікування ВІЛ або для лікування хронічного гепатиту В становить 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату (одна таблетка) один раз на добу приймається перорально з їжею.

Хронічний гепатит В

Оптимальна тривалість лікування невідома. Припинення лікування може розглядатися наступним чином:

- У HBeAg-позитивних пацієнтів без цирозу, лікування слід призначати протягом щонайменше 6-12 місяців після сероконверсії HBe (втрати HBeAg та втрати ДНК HBV з виявленням анти-HBe) або до сероконверсії HBs або до втрати ефективності (див. Розділ 4.4). За рівнями ALT та HBV ДНК у сироватці крові слід регулярно спостерігати після припинення лікування, щоб виявити будь-який пізній вірусологічний рецидив.
- У HBeAg-негативних пацієнтів без цирозу слід призначати лікування, принаймні, до сероконверсії HBs або до появи ознак втрати ефективності. При тривалому лікуванні більше 2 років рекомендується регулярно проводити повторну оцінку, щоб підтвердити, що продовження обраної терапії залишається відповідним для пацієнта.

Діти

ВІЛ-1: У підлітків у віці від 12 до <18 років і вагою ≥ 35 кг рекомендована доза тенофовіру дизопроксилу фумарату становить 300 мг (одна таблетка) один раз на день, приймається перорально з їжею (див. Розділи 4.8 і 5.1).

Безпека та ефективність тенофовіру дизопроксилу фумарату у дітей, хворих на ВІЛ-1, які не досягли 2-річного віку не встановлені. Немає даних.

Хронічний гепатит В: У підлітків у віці від 12 до <18 років і вагою ≥ 35 кг рекомендована доза тенофовіру дизопроксилу фумарату становить 300 мг (одна таблетка) один раз на день, приймається перорально з їжею (див. Розділи 4.8 і 5.1). Оптимальна тривалість лікування в даний час невідома.

Безпека та ефективність тенофовіру дизопроксилу фумарату у дітей з хронічним гепатитом В у віці від 2 до <12 років або вагою <35 кг не встановлено. Немає даних.

Пропущена доза

Якщо пацієнт пропустив дозу тенофовіру дизопроксилу фумарату протягом 12 годин з моменту його прийняття, пацієнт повинен прийняти тенофовіру дизопроксилу фумарат з

ПРЕСТАВНИК

їжею якомога швидше і відновити свій звичайний режим дозування. Якщо пацієнт пропускає дозу тенофовіру дизопроксилу фумарату більш ніж на 12 годин, і вже майже настав час для прийому наступної дози, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, повинен просто відновити звичайний режим дозування.

Якщо у пацієнта блювання протягом 1 години після прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, слід взяти іншу таблетку. Якщо у пацієнта виникає блювота більш ніж через 1 годину після прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, йому не потрібно приймати іншу дозу.

Особливі групи населення

Люди похилого віку

Немає даних, за якими можна скласти рекомендації щодо дози для пацієнтів у віці старше 65 років (див. Розділ 4.4).

Ниркова недостатність

Тенофовір виводиться нирками, а вплив тенофовіру збільшується у пацієнтів з нирковою дисфункцією.

Дорослі

Дані щодо безпеки та ефективності тенофовіру дизопроксилу фумарату у дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та важкого ступеня (кліренс креатиніну <50 мл / хв) є обмеженими, а довгострокові дані про безпеку не оцінювалися для легкого порушення функції нирок (кліренс креатиніну 50-80 мл / хв). Таким чином, у дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, тенофовіру дизопроксилу фумарат можна застосовувати тільки в тому випадку, якщо вважається, що потенційна користь лікування переважає потенційні ризики.

Легке порушення функції нирок (кліренс креатиніну 50-80 мл / хв)

Обмежені дані клінічних досліджень підтримують прийом 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату щоденно у пацієнтів з легким порушенням функції нирок.

Помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30-49 мл / хв)

Для пацієнтів, які не можуть приймати тенофовіру дизопроксилу фумарат в формі гранул, можна використовувати пролонговані інтервали дозування з використанням таблеток з плівковим покриттям 300 мг. Застосування 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату кожні 48 годин може бути використано на основі моделювання фармакокінетичних даних щодо одноразової дози у ВІЛ-негативних та не-ВГВ-інфікованих осіб з різним ступенем ниркової недостатності, включаючи кінцеву стадію захворювання нирок, що потребує гемодіалізу, але не підтверджено в клінічних дослідженнях. Тому слід ретельно контролювати клінічну відповідь на лікування та функцію нирок у цих пацієнтів (див. Розділи 4.4 і 5.2).

Важкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл / хв) та пацієнти з гемодіалізом

Пацієнти, які не в змозі приймати тенофовіру дизопроксилу фумарат у формі гранул і без альтернативного лікування, можуть використати тривалі інтервали дозування з використанням таблеток з плівковим покриттям 300 мг, наступним чином:

- Тяжкі порушення функції нирок: 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату можна вводити кожні 72-96 годин (дозування двічі на тиждень).
- Пацієнти з гемодіалізом: 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату можна вводити кожні 7 днів після завершення сеансу гемодіалізу*.

Ці корекції інтервалу дози не підтверджені в клінічних дослідженнях. Симуляції показують, що тривалий інтервал дозування з використанням таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг не є оптимальним і може призвести до підвищення

ПЕРЕКЛАД ВІДПОВІДА
УДОВІСЬОЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВИТИ

токсичності і, можливо, неадекватної реакції. Тому клінічна відповідь на лікування та функцію нирок слід ретельно контролювати (див. Розділи 4.4 і 5.2).

* Як правило, один раз в тиждень, за умови трьох сеансів гемодіалізу в тиждень, кожен тривалістю приблизно 4 години або після 12 години кумулятивного гемодіалізу.

Неможливо дати рекомендації щодо дозування для пацієнтів без гемодіалізу з кліренсом креатиніну <10 мл / хв.

Діти

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується у дітей з порушенням функції нирок (див. Розділ 4.4).

Печінкова недостатність

У пацієнтів з порушенням функції печінки не потрібно коригувати дозу (див. Розділи 4.4 і 5.2).

Якщо прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату припиняється у пацієнтів з хронічним гепатитом В з або без ко-інфекції ВІЛ, цих пацієнтів слід ретельно контролювати на предмет наявності загострення гепатиту (див. Розділ 4.4).

Спосіб призначення

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату слід приймати один раз на день, перорально з їжею.

У виняткових випадках таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг можна приймати після розчинення таблетки щонайменше в 100 мл води, апельсинового соку або виноградного соку.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

4.4 Спеціальні попередження та спеціальні заходи безпеки

Загальні

Всім пацієнтам, інфікованим вірусом гепатиту В, слід запропонувати тестування на ВІЛ, перш ніж починати терапію тенофовіру дизопроксилу фумаратом (див. нижче *ко-інфекція з ВІЛ-1 і гепатитом В*).

ВІЛ-1

Хоча доведено, що ефективне інгібування вірусу антиретровірусною терапією значно знижує ризик статевої передачі, залишковий ризик не може бути виключений. Запобіжні заходи для запобігання передачі слід приймати відповідно до національних рекомендацій.

Хронічний гепатит В

Пацієнтів слід попередити, що не доведено, що тенофовіру дизопроксилу фумарат запобігає ризику передачі ВГВ іншим людям при статевому контакті або зараженні кров'ю. Відповідні запобіжні заходи повинні як і раніше використовуватися.

Спільне призначення інших лікарських засобів

Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід призначати одночасно з адефовіром дипівоксилом.

Не рекомендується одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та дидазозину. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та дидазозину призводить до збільшення системного впливу дидазозину на 40-60%, що може збільшити ризик побічних реакцій, пов'язаних з дидазозином (див. Розділ 4.5). Рідко спостерігалися випадки панкреатиту і лактацидозу, іноді смертельні. Спільне застосування тенофовіру

ПЕРЕКЛАД ВКОНАВ
УДОВІСЛЮЖЕННЯ
ПРЕСТАВНИК

дизопроксилу фумарату та диданозину в дозі 400 мг на добу було пов'язано зі значним зниженням кількості клітин CD4, можливо, через внутрішньоклітинну взаємодію, що збільшує фосфорильований (тобто активний) диданозин. Зниження дози 250 мг диданозину, призначеного одночасно з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, було пов'язано з повідомленнями про високі показники вірусологічної недостатності в рамках декількох тестованих комбінацій для лікування інфекції ВІЛ-1.

Потрійна терапія з нуклеозидами / нуклеотидами

Повідомлялося про високу частоту вірусологічної недостатності та виникнення резистентності на ранній стадії у пацієнтів з ВІЛ, коли тенофовіру дизопроксилу фумарат поєднувався з ламівудином і абакавіром, а також з ламівудином і диданозином у режимі одноразового застосування.

Вплив на нирки і кістки у дорослих

Вплив на нирки

Тенофовір зазвичай виводиться через нирки. З приводу застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату у клінічній практиці повідомлялося про порушення функції нирок, ниркової недостатності, підвищеного креатиніну, гіпофосфатемії та проксимальної тубулопатії (включаючи синдром Фанконі) (див. Розділ 4.8).

Контроль за функцією нирок

Рекомендується розраховувати кліренс креатиніну у всіх пацієнтів до початку терапії тенофовіру дизопроксилу фумаратом і функцію нирок (кліренс креатиніну і фосфат сироватки) також контролювати після двох-чотирьох тижнів лікування, після трьох місяців лікування і через кожні три-шість через кілька місяців у пацієнтів без факторів ниркового ризику. У пацієнтів з ризиком розвитку ниркової недостатності необхідно більш часто спостерігати за функцією нирок.

Нагляд за функцією нирок

Якщо рівень фосфату у сироватці крові $<1,5$ мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну знизився до <50 мл/хв, у будь-якого пацієнта, який отримує тенофовіру дизопроксилу фумарат, слід провести повторну оцінку функції нирок протягом 1 тижня, включаючи визначення рівня глюкози в крові, калію в крові та концентрації глюкози в сечі (див. розділ 4.8, проксимальна тубулопатія). Потрібно також розглянути необхідність відміни лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом для пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв або рівнем фосфату в сироватці крові $<1,0$ мг/дл (0,32 ммоль/л). Переривання лікування тенофовіром дизопроксидом фумаратом також слід розглядати у випадку прогресуючого зниження функції нирок, коли не було виявлено жодної іншої причини.

Одночасне застосування та ризик ниркової токсичності

Необхідно уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату одночасно або з недавно використаним нефротоксичним лікарським препаратом (наприклад, аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамидин, ванкомицин, цидофовір або інтерлейкін-2). Якщо одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату і нефротоксичних препаратів не можна уникнути, функцію нирок слід контролювати щотижня.

Виявлені випадки гострої ниркової недостатності після початку лікування високими дозами або декількома нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат і з фактором ризику порушення функції нирок. Якщо одночасно призначати тенофовіру дизопроксилу фумарат з НПЗП, слід ретельно контролювати функцію нирок.

ПЕРЕКЛАД ~~ВИКОНАВ~~
~~УПОВНОВАЖЕНИЙ~~
 ПРЕСТАВНИК

У пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат у поєднанні з інгібітором протеази з прискореним ритонавіром або кобіцистатом, повідомлялося про більш високий ризик порушення функції нирок. У цих пацієнтів необхідно проводити ретельний моніторинг функції нирок (див. розділ 4.5). У пацієнтів з факторами ниркового ризику необхідно одночасно призначати тенофовіру дизопроксилу фумарат з інгібітором підвищеної протеази.

Не було проведено клінічних оцінок тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що виводяться тим самим шляхом – нирками, включаючи транспортні білки транспортерів органічних іонів людини (hOAT) 1 та 3 або MRP4 (наприклад цидофовір — відомий нефротоксичний лікарський засіб). Ці ниркові транспортні білки можуть бути причиною тубулярної секреції та частково ниркового виведення тенофовіру і цидофовіру. Тому фармакокінетика лікарських засобів, які виводяться тим самим нирковим шляхом, включаючи транспортні білки hOAT1 та 3 або MRP4, може змінюватися у разі одночасного введення. Якщо тільки немає нагальної необхідності, одночасне застосування лікарських засобів, що виводяться так само нирковим шляхом, не рекомендується. Якщо такого застосування уникнути неможливо, слід щотижнево перевіряти функцію нирок (див. розділ 4.5).

Ниркова недостатність

Дослідження з безпеки для нирок щодо прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату вивчалася лише в дуже обмеженій мірі у дорослих з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл / хв).

Пацієнти з кліренсом креатиніну <50мл/хв, у тому числі пацієнти, які потребують гемодіаліз.

Дані про безпеку та ефективність дії тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів з порушеною функцією нирок обмежені. З цієї причини тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати, тільки якщо потенційна користь лікування вважається такою, що переважає над ризиком. Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30мл/хв) та пацієнтами, які потребують гемодіаліз, не рекомендується. Якщо жодне альтернативне лікування недоступне, слід корегувати інтервал дозування та уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділи 4.2 та 5.2).

Вплив на кістки

У ВІІ-інфікованих пацієнтів під час 144-тижневого контрольованого клінічного дослідження, в якому порівнювали дію тенофовіру дизопроксилу фумарату із ставудином у комбінації з ламівудином та ефавіренцом у пацієнтів, які раніше не приймали антиретровірусні препарати, в обох експериментальних групах спостерігали невелике зменшення мінеральної щільності кістки стегна та хребта. За 144 тижні зменшення мінеральної щільності кістки (МЩК) хребта та зміни біомаркерів кістки були значно більшими в групі, яка отримувала тенофовіру дизопроксилу фумарат. Зменшення мінеральної щільності кісток стегна були значно більшими в цій групі до 96 тижнів. Проте після 144 тижнів не спостерігали підвищеного ризику переломів або свідчень клінічно істотних відхилень від норми стану кісток.

В інших дослідженнях (перспективних і поперечних) найбільш виражене зниження МЩК спостерігалася у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат в якості частини схеми, що містить підвищений інгібітор протеази. Альтернативні схеми лікування повинні бути розглянуті для пацієнтів з остеопорозом, які мають високий ризик переломів.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
~~ОКІВІСЬКА~~
ПРЕДАСТАВНИК

Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділ 4.8)

Якщо виникає підозра на кісткові аномалії, слід отримати відповідні консультації.

Вплив на ниркову і кісткову тканину у дітей

Є невизначеності, пов'язані з довгостроковими ефектами кісткової та ниркової токсичності. Більш того, оборотність ниркової токсичності не може бути повністю встановлена. Тому, рекомендується проводити міждисциплінарний підхід та адекватно зважувати кожний окремий випадок, баланс користі / ризику лікування, обирати відповідний моніторинг під час лікування (включаючи рішення про припинення лікування) і розглянути необхідність застосування добавок.

Вплив на нирки

Повідомлялися про побічні реакції на нирки, відповідні проксимальній тубулопатії нирок у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів, дітей віком від 2 до 12 років у клінічних дослідженнях GS-US-104-0352 (див. Розділи 4.8 і 5.1).

Контроль за функцією нирок

Функцію нирок (кліренс креатиніну і фосфат у сироватці крові) слід оцінювати до початку лікування і контролювати під час лікування, як у дорослих (див. вище).

Нагляд за функцією нирок

Якщо підтверджено, що сироватковий фосфат становить $<3,0$ мг / дл ($0,96$ ммоль / л) у будь-якого пацієнта дитячого віку, який отримує тенофовіру дизопроксилу фумарат, ниркова функція повинна бути повторно оцінена протягом одного тижня, включаючи вимірювання концентрації глюкози в крові, калію в крові і глюкози в сечі. (див. розділ 4.8, проксимальна тубулопатія). Якщо ниркові порушення підозрюються або виявляються, слід проконсультуватися з нефрологом, щоб розглянути можливість переривання лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Переривання лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом також слід розглядати в разі прогресуючого зниження функції нирок, коли не було виявлено жодної іншої причини.

Однчасне застосування та ризик ниркової токсичності

Такі ж рекомендації застосовуються як у дорослих (див. вище).

Ниркова недостатність

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується дітям з порушенням функції нирок (див. розділ 4.2). Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід призначати дітям з порушенням функції нирок і його слід припинити у пацієнтів дитячого віку, у яких розвивається ниркова недостатність під час терапії тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Вплив на кістки

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату можуть викликати зниження МЩК. Вплив тенофовіру дизопроксилу фумарату пов'язаний зі МЩК на довгострокове здоров'я кісток і майбутній ризик переломів в даний час невідомий (див. Розділ 5.1).

Якщо виявляються або підозрюються аномалії кістки у дітей, необхідно отримати консультацію з ендокринологом та / або нефрологом.

Хвороби печінки.

Дані стосовно безпеки та ефективності для пацієнтів з пересадженою печінкою дуже обмежені.

Дані з безпеки та ефективності прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів, інфікованих гепатитом В, з декомпенсованим захворюванням печінки та ступенем >9 за класифікацією Чайлда—П'ю—Туркотта (ЧПТ), обмежені.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Такі пацієнти мають більш високий ризик серйозних побічних реакцій з боку печінки та нирок. Тому в цій популяції пацієнтів гепатобіліарні та ниркові параметри потрібно контролювати більш уважно.

Загострення гепатиту

Загострення при лікуванні: Спонтанні загострення при хронічному гепатиті В відносно часто зустрічаються і характеризуються короткочасними збільшеннями ALT у сироватці крові. Після початку протівірусної терапії у деяких пацієнтів ALT у сироватці крові може збільшитися (див. Розділ 4.8). У пацієнтів з компенсованою хворобою печінки це збільшення ALT у сироватці крові зазвичай не супроводжується підвищенням концентрації білірубіну в сироватці або декомпенсацією печінки. Пацієнти з цирозом можуть знаходитися в підвищеному ризику декомпенсації печінки після загострення гепатиту, тому їх слід ретельно контролювати під час терапії.

Загострення після припинення лікування: Також було повідомлено про гостре загострення гепатиту у пацієнтів, які припинили терапію гепатитом В. Загострення після лікування, як правило, пов'язані з підвищенням ДНК HBV, і більшість виявляються самообмеженими. Проте, повідомлялося про серйозні загострення, включаючи смертельні випадки.

Печінкова функція повинна контролюватися при повторних інтервалах клінічного та лабораторного спостереження протягом щонайменше 6 місяців після припинення терапії гепатитом В. Якщо це доречно, відновлення терапії гепатитом В може бути виправданим. У пацієнтів з розвинутою хворобою печінки або цирозом, припинення лікування не рекомендується, оскільки загострення гепатиту після лікування може призвести до декомпенсації печінки.

У хворих з декомпенованою хворобою печінки спалахи печінки особливо серйозні, іноді смертельні.

Ко-інфекція вірусами гепатиту С або D: Немає даних про ефективність тенофовіру у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту С або D.

Ко-інфекція ВІЛ-1 та вірусом гепатиту В: У зв'язку з ризиком розвитку резистентності до ВІЛ, тенофовіру дизопроксилу фумарат можна застосовувати лише як частину відповідної антиретровірусної комбінації у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ / HBV.

Пацієнти з наявною дисфункцією печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) і повинні контролюватися відповідно до стандартної практики. Якщо у таких пацієнтів є ознаки погіршення захворювання печінки, слід розглянути можливість переривання або припинення лікування. Однак слід зазначити, що підвищення ALT може бути частиною кліренсу HBV під час терапії тенофовіром, див. вище *Загострення гепатиту*.

Використання з певними антивірусними засобами проти вірусу гепатиту С

Показано, що одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з ледіпасвіром / софосбувіром підвищує плазмові концентрації тенофовіру, особливо при застосуванні разом зі схемою лікування ВІЛ, що містить тенофовіру дизопроксилу фумарат і фармакокінетичний енхансер (ритонавір або кобіцистат). Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату при встановленні ледіпасвіру / софосбувіру та фармакокінетичного енхансера не встановлена.

Потрібно враховувати потенційні ризики та переваги, пов'язані з одночасним застосуванням ледіпасвіру / софосбувіру з тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні з інгібітором протеази ВІЛ (наприклад, атазанавір або дарунавір) особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком порушення функції нирок.

~~ПЕРЕВІДА ВІКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

Пацієнтам, які отримують ледіпасвір / софосбувір одночасно з тенофовіру дизопроксилу фумаратом і інгібітором протеази ВІЛ, необхідно контролювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Вага і метаболічні параметри

Під час антиретровірусної терапії може спостерігатися збільшення ваги та збільшення рівня ліпідів і глюкози в крові. Такі зміни частково можуть бути пов'язані з боротьбою з хворобою та способом життя.

Що стосується ліпідів, то в деяких випадках є дані про лікувальний ефект, в той час як для збільшення ваги немає переконливих доказів, що відносяться до цього конкретного лікування. Для моніторингу вмісту ліпідів і глюкози в крові робиться посилення на встановлені керівні принципи лікування ВІЛ. Ліпідні розлади слід лікувати як клінічно доцільні.

Мітохондріальна дисфункція після впливу внутрішньоутробно

Нуклеозидні або нуклеотидні аналоги можуть впливати на мітохондріальну функцію в різній мірі, що найбільш виражено при ставудині, диданозині та зидовудині. Існують повідомлення про порушення функції мітохондрій у ВІЛ-негативних дітей, які піддавалися внутрішньоутробно та / або постнатально аналогам нуклеозидів; вони переважно стосуються лікування режимами, що містять зидовудин.

Основними побічними реакціями є гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та порушення обміну речовин (гіперлактатемія, гіперліпасемія). Ці події часто були тимчасовими. Невеликі неврологічні порушення пізнього початку спостерігалися рідко (гіпертонія, судоми, патологічна поведінка). Чи є такі неврологічні порушення тимчасовими або постійними, наразі невідомо.

Ці дані слід враховувати для будь-якої дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, які мають важкі клінічні дані з невідомою етіологією, зокрема, неврологічні дані. Ці результати не впливають на поточні національні рекомендації щодо використання антиретровірусної терапії у вагітних жінок для запобігання вертикальної передачі ВІЛ.

Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важкою імунною недостатністю під час введення КАРТ може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні патогени і викликати серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігалися протягом перших кількох тижнів або місяців після початку КАРТ.

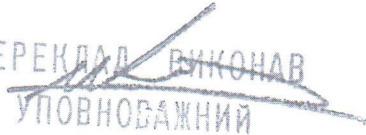
Відповідними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані і / або вогнищеві мікобактеріальні інфекції та пневмонія *Pneumocystis jirovecii*. Будь-які симптоми запалення слід оцінювати і, при необхідності, призначити лікування.

Також повідомлялося, що аутоімунні порушення (такі як хвороба Грейвса) відбуваються в умовах імунної реактивації; однак, зазначений час до появи є більш змінним і ці події можуть відбуватися через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз

Хоча етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, споживання алкоголю, важку імуносупресію, більш високий індекс маси тіла), були зареєстровані випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів з розвиненим захворюванням ВІЛ та / або тривалим впливом на КАРТ. Пацієнтам слід звернутися до лікаря, якщо вони відчувають біль у суглобах та біль, тугорухливість суглобів або труднощі в русі.

Пацієнти похилого віку

ПЕРЕКЛАД 
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Тенофовіру дизопроксилу фумарат не досліджувався у пацієнтів віком старше 65 років, тому тенофовіру дизопроксилу фумарат слід призначати з обережністю при лікуванні пацієнтів похилого віку.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг містять моногідрат лактози. Отже, пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності або глюкозогалактозної мальабсорбції не повинні приймати цей лікарський препарат.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проведено тільки у дорослих.

Беручи до уваги результати експериментів *in vitro* та відомий шлях виведення тенофовіру, можна зробити висновок, що ймовірність взаємодій, що опосередковуються CYP450, за участю тенофовіру та інших лікарських засобів низька.

Не рекомендується одночасне застосування

Препарат не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Препарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом.

Диданозин. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується (див. розділ 4.4 та таблицю 1).

Лікарські препарати, що виводяться нирками

Оскільки тенофовір головним чином виводиться нирками, одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з лікарськими препаратами, що зменшують ниркову фільтрацію або конкурують за активну канальцеву секрецію шляхом транспортних білків hOAT1, hOAT3 або MRP4 (наприклад з цидофовіром), може підвищувати концентрацію тенофовіру в сироватці крові та (або) лікарських препаратів, що застосовуються одночасно.

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату слід уникати у разі одночасного або недавнього застосування нефротоксичних лікарських засобів. Це, наприклад, аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір та інтерлейкін-2 (див. Розділ 4.4).

Враховуючи, що такролім може впливати на функцію нирок, рекомендується особливий нагляд, якщо його застосовують з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Інші взаємодії

Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом, інгібіторами протеази та антиретровірусними засобами, що не є інгібіторами протеази, подано нижче в таблиці 1 (збільшення позначено «↑», зменшення — «↓», відсутність змін — «↔», двічі на добу — «b.i.d.», один раз на добу — «q.d.»).

Таблиця 1: Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300мг
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ		
Антиретровірусні		
Інгібітори протеази		
Атазанавір/ритонавір	Атазанавір:	Коригування дози

(300q.d./100q.d./300q.d.)	AUC: ↓25 % C _{max} : ↓28 % C _{min} : ↓26 % Тенофовір: AUC: ↑37 % C _{max} : ↑34 % C _{min} : ↑29 %	не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див.розділ 4.4).
Лопінавір/ритонавір (400b.i.d./100b.i.d./300q.d.)	Лопінавір/ритонавір. Немає істотного впливу на фармакокінетичні параметри лопінавіру/ритонаві ру. Тенофовір: AUC: ↑32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑51 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див.розділ 4.4).
Дарунавір/ритонавір (300 /100b.i.d./300q.d.)	Дарунавір. Немає істотного впливу на фармакокінетичні параметри дарунавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑22 % C _{min} : ↑37 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

		(див.розділ 4.4).
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		
Диданозин	Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину на 40–60% підвищує системну експозицію диданозину, що збільшує ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні, випадки панкреатиту та лактоацидозу. Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину в дозі 400мг на добу було пов'язане зі значним зменшенням кількості клітин CD4, можливо у зв'язку з міжклітинною взаємодією, що підвищує фосфорильований (тобто активний) диданозин. Зменшена доза 250мг диданозину, який вводили разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, була пов'язана з високою частотою вірусологічно невдалого лікування при застосуванні кількох досліджених комбінацій для лікування ВІЛ-1-інфекції.	Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується (див.розділ 4.4).
Адефовіру дипівоксил	AUC: ↔ Cmax: ↔	Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксидом (див.розділ 4.4).
Ентекавір	AUC: ↔ Cmax: ↔ ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК	Не було клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат вводили одночасно з ентекавіром.
Антивірусні агенти вірусу гепатиту С		
Ледіпасвір/Софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Атазанавір/Ритонавір	Ледіпасвір: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68%	Збільшення концентрації тенофовіру в

(300 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін / Тенофовіру дизопроксилу фумарат 1 (200 мг/300 мг q.d.)¹	C: ↑ 118% Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↑ 45% Софосбувір: AUC: ↔ C: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↑ 42% Атазанавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↑ 63% Тенофовір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C: ↑ 47% 	плазмі крові в результаті спільного призначення тенофовіру дизопроксилу фумарату, ледіпасвіру / софосбувіру і атазанавіру / ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи порушення функції нирок. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з ледіпасвіром / софосбувіром і фармакокінетични м енхансером (напр. ритонавіром або кобіцистатом) не встановлена. Комбінація препаратів повинна використовуватис я з обережністю при частому нирковому спостереженні, якщо інші альтернативи не доступні (див. Розділ 4.4).
Ледіпасвір/Софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавір/Ритонавір (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін / Тенофовіру дизопроксилу фумарат 1 (200 мг/300 мг q.d.)¹	Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ Ритонавір: AUC: ↔	Збільшення концентрації тенофовіру в плазмі крові в результаті спільного призначення

	С_{max}: ↔ С_{min}: ↑ 48% Софосбувір: AUC: ↓ 27% C: ↓ 37% Емтрицитабін: AUC: ↔ С_{max}: ↔ C: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ С_{max}: ↔ C: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 50% С_{max}: ↑ 64% C: ↑ 59% Дарунавір: AUC: ↔ С_{max}: ↔ C: ↔	тенофовіру дизопроксилу фумарату, ледіпасвіру / софосбувіру і атазанавіру / ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи порушення функції нирок. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з ледіпасвіром / софосбувіром і фармакокінетични м енансером (напр. ритонавіром або кобіцистатом) не встановлена. Комбінація препаратів повинна використовуватис я з обережністю при частому нирковому спостереженні, якщо інші альтернативи не доступні (див. Розділ 4.4).
Ледіпасвір/Софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Ефавіренц / Емтрицитабін / Тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг / 200 мг / 300 мг q.d.)	Ледіпасвір: AUC: ↓ 34% С_{max}: ↓ 34% C: ↓ 34% Ефавіренц: AUC: ↔ С_{max}: ↔ C: ↔ Софосбувір:	Збільшення концентрації тенофовіру в плазмі крові в результаті спільного призначення тенофовіру дизопроксилу фумарату, ледіпасвіру /

	AUC: ↔ C: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C: ↑ 163%	софосбувіру і атазанавіру / ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи порушення функції нирок. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з ледіпасвіром / софосбувіром і фармакокінетични м енансером (напр. ритонавіром або кобіцистатом) не встановлена. Комбінація препаратів повинна використовуватис я з обережністю при частому нирковому спостереженні, якщо інші альтернативи не доступні (див. Розділ 4.4).
Ледіпасвір/Софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Емтрицитабін/Рилпівірин/Тенофові ру дизопроксилу фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)	Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ Софосбувір: AUC: ↔ C: ↔	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
ОБОВ'ЯЗНИЙ

ПРЕДСТАВНИК

	Рилпівірин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ GS-3310072: AU C: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C: ↑ 91%	(див. розділ 4.4).
Софосбувір (400 мг q.d.) + Ефавіренц/Емтрицитабін/Тенофові ру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C: ↓ 19% Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C: ↓ 23% Тенофовір: AUC: ↔ C: ↑ 25% max C: ↔ Ефавіренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C: ↔	Коригування дози не рекомендується.

1 Дані, отримані при одночасному дозуванні ледіпасвіру / софосбувіру. Надано дозування відстрочене у часі (12 годин).

2 Аналогічні результати. Переважаючий циркулюючий метаболіт софосбувіру.

Дослідження проводилися з іншими лікарськими засобами

Не було ніяких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату з емтрицитабіном, ламівудином, індінавіром, ефавіренцом, нелфінавіром, саквінавіром (прискореним ритонавіром), метадоном, рибавірином, рифампіцином, такролімусом або гормональними контрацептивами норгестимату / етинілестрадіолу.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат слід приймати з їжею, оскільки їжа підвищує біодоступність тенофовіру (див. розділ 5.2).

4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю

ПЕРЕКЛАД
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

Вагітність

Деякі дані про застосування препарату вагітними (300–1000 випадків вагітності) вказує на відсутність мальформації або токсичності для ембріона/новонародженого, пов'язаної з тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Під час досліджень на тваринах не було виявлено токсичного впливу на репродуктивну функцію (див. розділ 5.3). Під час вагітності можливе застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, коли користь від застосування перевищує ризик для плода.

Годування груддю

Було виявлено, що тенофовір проникає в молоко жінок. Існує недостатня кількість інформації щодо впливу тенофовіру на новонароджених/немовлят. Тому препарат не слід застосовувати під час годування груддю.

Загалом, як правило, ВІЛ- та HBV-інфікованим жінкам не рекомендується годувати груддю з метою уникнення передачі ВІЛ- або HBV-інфекції дитині.

Фертильність

Кількість клінічних даних щодо впливу тенофовіру дизопроксилу фумарату на фертильність обмежена. Під час досліджень на тваринах несприятливого впливу застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату на фертильність виявлено не було.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено досліджень стосовно впливу на здатність керувати автомобілем та використовувати механізми. Пацієнти мають бути поінформовані, що під час лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом можливе запаморочення.

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

ВІЛ-1 та гепатит В. Рідко повідомлялося про випадки ниркових порушень, ниркової недостатності та проксимальної ниркової тубулопатії (в тому числі синдром Фанконі), що іноді призводили до кісткових аномалій (рідко – до переломів) у пацієнтів, які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат. Для пацієнтів, які приймають препарат, рекомендується спостереження ниркової функції (див. розділ 4.4).

ВІЛ-1. Побічні реакції лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами можуть виникати приблизно у третини пацієнтів. Це зазвичай явища у шлунково-кишковому тракті легкого або середнього ступеня. Приблизно 1% пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, припинили лікування через явища у шлунково-кишковому тракті.

Не рекомендується одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та дидазину, оскільки це підвищує ризик побічних реакцій (див. розділ 4.5). Рідко повідомлялося про випадки захворювання панкреатитом та лактоацидозом, іноді з летальним наслідком (див. розділ 4.4).

Гепатит В. Побічні реакції лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (здебільшого незначні) можуть виникати у чверті пацієнтів, більшість з яких є легкими. Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, найчастішою побічною реакцією на тенофовіру дизопроксилу фумарат була нудота (5,4%).

Повідомлялося про випадки сильного загострення гепатиту у пацієнтів, які отримували терапію, а також пацієнтів, які припинили лікування гепатиту В (див. розділ 4.4).

Дані про побічні реакції

Оцінка побічних реакцій на тенофовіру дизопроксилу фумарат заснована на даних безпеки, що були отримані в ході клінічних досліджень та постмаркетингового аналізу. Всі побічні реакції вказані в таблиці 2.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

Клінічні дослідження ВІЛ-1: Оцінка побічних реакцій за даними клінічних досліджень ВІЛ-1 ґрунтується на результатах двох досліджень, у межах яких 653 пацієнти, які отримували лікування, приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат (n=443) або плацебо (n=210) у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами протягом 24 тижнів, а також ґрунтуючись на даних подвійного сліпого порівняльного контрольованого дослідження, в межах якого 600 пацієнтів, які не отримували лікування, приймали 300 мг тенофовіру дизопроксилу (як фумарат) (n=299) або ставудин (n=301) у поєднанні з ламівудином та ефавіренцом протягом 144 тижнів.

Клінічні дослідження гепатиту В. Оцінка побічних реакцій за даними клінічних досліджень гепатиту В головним чином ґрунтується на результатах двох подвійних сліпих порівняльних контрольованих досліджень, у межах яких 641 пацієнт із хронічним гепатитом В та компенсованим захворюванням печінки отримував 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату щоденно (n=426) або адефовіру дипівоксилу 10 мг щоденно (n=215) протягом 48 тижнів.

Побічні реакції, що спостерігалися при тривалому лікуванні протягом 384 тижнів, відповідали профілю безпеки тенофовіру дизопроксилу фумарату. Після початкового зниження приблизно на -4,92 мл / хв (за допомогою рівняння Кокрофта-Голта) або -3,9 мл / хв / 1,73 м (з використанням модифікації дієти при рівнянні ниркового захворювання [MDRD]) після перших 4 тижнів лікування, щорічний рівень зниження після 2-х років початкової функції нирок, повідомлялося у хворих, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, становив -1,41 мл / хв на рік (з використанням рівняння Кокрофта-Голта) і -0,74 мл / хв / 1,73 м на рік (з використанням рівняння MDRD).

Пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки

Профіль безпеки тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки оцінювався під час подвійного сліпого активно контрольованого дослідження (GS-US-174-0108), в межах якого пацієнти отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n=45) або комбінацією емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат (n=45), або ентекавіром (n=22) протягом 48 тижнів.

У групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом 7% пацієнтів припинили лікування через побічні події; 9% пацієнтів відчували підтверджене збільшення сироваткового креатиніну $\geq 0,5$ мг / дл або підтвердженого сироваткового фосфату <2 мг / дл протягом 48 тижнів; не було статистично значущих відмінностей між групою комбінованого прийому одночасно тенофовіру і ентекавіру.

Через 168 тижнів, 16% (7/45) групи тенофовіру дизопроксилу фумарату, 4% (2/45) групи емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарату і 14% (3/22) групи ентекавіру відчували недостатність переносимості. Тринадцять відсотків (6/45) групи тенофовіру дизопроксилу фумарату, 13% (6/45) групи емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарату і 9% (2/22) групи ентекавіру мали підтверджене збільшення сироватки креатиніну $\geq 0,5$ мг / дл або підтвердженого сироваткового фосфату <2 мг / дл.

На 168-му тижні у цій групі пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки, рівень смерті становив 13% (6/45) у групі тенофовіру дизопроксилу фумарату, 11% (5/45) у групі емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарату і 14% (3/22) у групі ентекавіру. Частота гепатоцелюлярної карциноми склала 18% (8/45) у групі тенофовіру дизопроксилу фумарату, 7% (3/45) у групі емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарату і 9% (2/22) у групі ентекавіру.

Повідомлялося про те, що суб'єкти з високим показником СРТ (за класифікацією Чайлд-П'ю-Туркота) на початковому рівні мали більш високий ризик розвитку серйозних побічних реакцій (див. розділ 4.4).

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УНОВІСЬЯНИЙ
ПРЕАСТАВНИК

Пацієнти з хронічним гепатитом В, резистентні до ламівудину:

Не було виявлено нових побічних реакцій на тенофовіру дизопроксилу фумарат з рандомізованого подвійного сліпого дослідження (GS-US-174-0121), в якому 280 резистентних до ламівудину пацієнтів отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 141) або емтрицитабіном / тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 139) протягом 240 тижнів.

Побічні реакції, спричинені (принаймні можливо) лікуванням, зазначені нижче за класами систем органів та частотою. В межах кожної групи за частотою небажані явища наведені в порядку зменшення серйозності. Побічні реакції за частотою визначаються як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

Таблиця 2: Побічні реакції, пов'язані з прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату, за даними клінічного дослідження та післяреєстраційного аналізу

Частота	Тенофовіру дизопроксилу фумарат
<i>Порушення обміну речовин і харчування</i>	
Дуже часто	Гіпофосфатемія ¹
Нечасто	Гіпокаліємія ¹
Рідко	Лактоацидоз ³
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Запаморочення
Часто	Головний біль
<i>Порушення з боку травної системи</i>	
Дуже часто	Діарея, блювання, нудота
Часто	Біль у животі, здуття живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит ³
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	
Часто	Підвищений рівень трансамінази
Рідко	Жирова дегенерація печінки ³ , гепатит
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i>	
Дуже часто	Висипання
Рідко	Ангіоневротичний набряк
<i>Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини</i>	
Нечасто	Рабдоміоліз ¹ , м'язова слабкість ¹
Рідко	Остеомаліяція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів) ^{1,2} , міопатія 1
<i>Порушення з боку сечовидільної системи</i>	
Нечасто	Підвищений рівень креатиніну, проксимальна ниркова тубулопатія (у тому числі синдром Фанконі)
Рідко	Гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, нефрит (у тому числі гострий інтерстиціальний нефрит) ² , нефрогенний нецукровий діабет
<i>Системні порушення та порушення, пов'язані із способом прийому</i>	
Дуже часто	Астенія
Часто	Втома

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

1 Побічна реакція може виникнути як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії. Невважається, що вона причинно пов'язана з тенофовіру дизопроксилу фумаратом за відсутності цього захворювання.

2 Побічна реакція була встановлена під час постмаркетингового дослідження, але не спостерігалася під час рандомізованих контрольованих досліджень або під час проведення програми розширеного доступу до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Частота була встановлена зі статистичних розрахунків на основі загальної кількості пацієнтів, які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат у межах рандомізованих контрольованих досліджень, та програми розширеного доступу (n=7319).

Опис обраних побічних реакцій

ВІЛ-1 та гепатит В:

Ниркова недостатність

Оскільки тенофовіру дизопроксилу фумарат може викликати ураження нирок, рекомендується проводити моніторинг функції нирок (див. Розділи 4.4 і 4.8. резюме профілю безпеки).

Проксимальна ниркова тубулопатія зазвичай проходить або поліпшується після скасування тенофовіру дизопроксилу фумарату. Проте, у деяких пацієнтів зниження кліренсу креатиніну не усувається повністю, незважаючи на припинення застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату. Пацієнти з ризиком ниркової недостатності (такі як пацієнти з вихідними нирковими факторами ризику, прогресуючим захворюванням ВІЛ або пацієнти, які отримують супутні нефротоксичні препарати) мають підвищений ризик неповного відновлення функції нирок, незважаючи на припинення застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ 4.4).

ВІЛ-1:

Взаємодія з диданозином

Не рекомендується одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину, оскільки це призводить до збільшення системного впливу диданозину на 40-60%, що може збільшити ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з диданозином (див. Розділ 4.5). Рідко спостерігається панкреатит і лактацидоз, іноді смертельний.

Метаболічні параметри

Вага і рівні ліпідів і глюкози в крові можуть збільшуватися під час антиретровірусної терапії (див. Розділ 4.4).

Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на час введення комбінованої антиретровірусної терапії (combination antiretroviral therapy — CART) може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або залишкові опортуністичні патогени. Також повідомлялося про аутоімунні порушення (такі як хвороба Грейвса); однак, зазначений час до початку захворювання є більш змінним і ці події можуть відбуватися через кілька місяців після початку лікування (див. розділ 4.4).

Остеонекроз

Випадки остеонекрозу частіше спостерігалися у пацієнтів з загальновизнаними факторами ризику, з розвиненим ВІЛ-захворюванням та або тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії (CART). Частота виникнення невідома (див. розділ 4.4).

Гепатит В

Загострення гепатиту протягом лікування

В межах досліджень за участю пацієнтів, які раніше не приймали нуклеозиди, підвищення рівня ALT протягом лікування з перевищенням верхньої межі норми в 10 разів та перевищенням початкового рівня в 2 рази спостерігалось у 2,6% пацієнтів, які отримували

ПЕРЕКЛАД ВІДПОВІДНИЙ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Підвищення рівня ALT мало середній час прояву 8 тижнів, корегувалося тривалим лікуванням. У більшості випадків таке підвищення ALT пов'язували зі зменшенням вірусного навантаження $\geq 2 \log_{10}$ копій/мл, що передувало або збігалось з підвищенням ALT. Протягом лікування рекомендується спостерігати за функцією печінки (див. розділ 4.4).

Загострення гепатиту після припинення лікування

Після припинення терапії гепатиту В у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, виникали клінічні та лабораторні ознаки загострення гепатиту (див. Розділ 4.4).

Діти

ВІЛ-1:

Оцінка побічних реакцій базується на двох рандомізованих дослідженнях (дослідження GS-US-104-0321 і GS-US-104-0352) у 184 ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів дитячого віку (віком від 2 до <18 років), які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом ($n = 93$) або плацебо / активний компаратор ($n = 91$) у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами протягом 48 тижнів (див. розділ 5.1).

Побічні реакції, що спостерігаються у дітей, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідали таким, які спостерігаються в клінічних дослідженнях тенофовіру дизопроксилу фумаратом у дорослих (див. Ноділ 4.8. *Таблиця побічних реакцій* і 5.1).

Було визначено зниження МЦК у дітей. У ВІЛ-1-інфікованих підлітків Z-бали МЦК, які спостерігаються у суб'єктів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат, були нижче, ніж у суб'єктів, які отримували плацебо. У ВІЛ-1-інфікованих дітей Z-бали МЦК, які спостерігаються у суб'єктів, які перейшли на тенофовіру дизопроксилу фумарат, були нижче, ніж у суб'єктів, які залишалися в режимі прийому ставудину або зидовудину (див. розділи 4.4 і 5.1).

У дослідженні GS-US-104-0352 4 з 89 дітей, які проходили лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (середня експозиція тенофовіру дизопроксилу фумарату 312 тижні), припинилися через побічні реакції, що відповідають проксимальній тубулопатії нирок. У семи пацієнтів швидкість клубочкової естрації (GFR) оцінили між 70 і 90 мл/хв/1,73 м². Серед них у двох пацієнтів спостерігалось клінічно значуще зниження GFR, що поліпшилося після припинення застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Інші групи населення

Люди похилого віку

Тенофовіру дизопроксилу фумарат не досліджувався у пацієнтів віком старше 65 років. Пацієнти похилого віку частіше мають знижену функцію нирок, тому слід обережно лікувати пацієнтів літнього віку з тенофовіру дизопроксилу фумаратом (див. розділ 4.4).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки тенофовіру дизопроксилу фумарат може викликати ниркову токсичність, то рекомендується ретельно контролювати функцію нирок у дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, які отримували препарати Віреад (див. розділи 4.2, 4.4 і 5.2). Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується у дітей з порушенням функції нирок (див. розділи 4.2 та 4.4).

4.9 Передозування

Симптоми

У разі передозування, пацієнта слід перевірити на наявність ознак токсичності (див. розділи 4.8 і 5.3), а при необхідності застосовувати стандартну підтримуючу терапію.

Нагляд

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Тенофовір може бути виведений гемодіалізом; середній кліренс генодіалізу тенофовіру становить 134 мл/хв. Невідомо, чи може тенофовір бути виведений перитонеальним діалізом.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протівірусні для системного застосування; нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази,

код АТХ (АТС): J05AF07

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це фумаратна сіль пропрепарату тенофовіру дизопроксилу. Тенофовіру дизопроксил всмоктується та перетворюється на активну речовину тенофовір, що є аналогом нуклеозид монофосфату (нуклеотид). Потім тенофовір перетворюється на активний метаболіт, тенофовіру дифосфат, що є обов'язковим закінченням ланцюжка, за допомогою конструктивно експресованих клітинних ферментів. Тенофовіру дифосфат має внутрішньоклітинний період напіввиведення 10 годин в активованому стані та 50 годин в стані спокою в мононуклеарних клітинах периферійної крові (МКПК). Тенофовіру дифосфат інгібує ВІЛ-1 зворотну транскриптазу та HBV полімерази шляхом конкуренції прямого зв'язування з природним субстратом деоксирибонуклеотиду та обривом ДНК-ланцюжка після приєднання до ДНК. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором клітинних полімераз α , β та γ . В аналізах *in vitro* тенофовір за концентрацій до 300 мкмоль/л також не впливав на синтез мітохондріальної ДНК або утворення молочної кислоти.

Дані, що стосуються вірусу ВІЛ.

Протівірусна активність відносно ВІЛ in vitro. Концентрація тенофовіру, необхідна для 50 % інгібування (EC_{50}) лабораторного штаму дикого типу ВІЛ-1_{IIIb}, становить 1–6 мкмоль/л в лініях лімфоїдних клітин та 1,1 мкмоль/л проти основного ВІЛ-1 підтипу В ізолятів в РВМС. Тенофовір також є активним проти ВІЛ-1 підтипів А, С, D, E, F, G та О та проти ВІЛ_{BaL} в основних моноцитах/макрофагах. Тенофовір проявляє активність *in vitro* проти ВІЛ-2 з EC_{50} 4,9 мкмоль/л в клітинах МТ-4.

Резистентність. Штами ВІЛ-1 зі зменшеною сприйнятливістю до тенофовіру та мутація K65R в зворотній транскриптазі були відібрані *in vitro* та у деяких пацієнтів (див. Клінічна ефективність і безпека). Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам, яких вже лікували антиретровірусними препаратами, зі штамми, що мають мутацію K65R (див. розділ 4.4). Крім того, дія тенофовіру на заміщення K70E у ВІЛ-1 зворотній транскриптазі призводить до низького рівня зниженої чутливості до тенофовіру. В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які вже лікувалися, оцінювали анти-ВІЛ активність тенофовіру дизопроксилу (фумарату) в дозі 300 мг проти штамів ВІЛ-1 з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів. Отримані результати вказують на те, що пацієнти, у яких ВІЛ пройшов 3 або більше мутацій, пов'язаних з тимідин-аналогом (thymidine-analogue associated mutations – TAMs), що включали або M41L, або L210W мутацію зворотної транскриптази, показували зменшену реакцію на лікування за допомогою тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) в дозі 300 мг.

Клінічна ефективність і безпека

Вплив тенофовіру дизопроксилу фумарату на дорослих, які отримували лікування і на тих, які не отримували лікування ВІЛ-1, був показаний в випробуваннях тривалістю 48 і 144 тижнів, відповідно.

ПЕРЕКРАД ВІКОНАВ
~~ДІЛОВОСЕЖНИЙ~~
 ПРЕСТАВНИК

У дослідженні GS-99-907, 550 пацієнтів дорослого віку, які раніше отримували лікування плацебо або тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг протягом 24 тижнів. Середнє вихідне кількість CD4 клітин склало 427 клітин / мм³, середнє базове значення РНК ВІЛ-1 в плазмі склало 3,4 log₁₀ копій / мл (78% пацієнтів мали вірусне навантаження <5000 копій / мл) і середня тривалість попереднього лікування ВІЛ було 5, 4 роки. Вихідний генотипический аналіз ізолятів ВІЛ від 253 пацієнтів показав, що у 94% пацієнтів були мутації резистентності до ВІЛ-1, пов'язані з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, у 58% були мутації, пов'язані з інгібіторами протеази, і у 48% були мутації, пов'язані з ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

На 24-му тижні середньозважена за часом зміна в порівнянні з вихідним рівнем в log₁₀ РНК ВІЛ-1 в плазмі (DAVG24) склала -0,03 log₁₀ копій / мл і -0,61 log₁₀ копій / мл для реципієнтів плацебо і тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг (p <0,0001). Статистично значуща відмінність на користь тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг була помічена в середньозважений за часом зміні від 3 вихідних значень на 24 тижні (DAVG24) для кількості CD4 (+13 клітин / мм³ для тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг проти -11 клітин / мм для плацебо, p -значення = 0,0008). Протівірусна відповідь на тенофовіру дизопроксилу фумарат була стійкою протягом 48 тижнів (DAVG24 становив -0,57 log₁₀ копій / мл, частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 нижче 400 або 50 копій / мл становила 41% і 18% відповідно). У восьми (2%) пацієнтів, що приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат в дозі 300 мг, розвивалася мутація K65R протягом перших 48 тижнів.

144-тижнева, подвійна сліпа, активно-контрольована фаза дослідження GS-99-903 оцінювала ефективність і безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг проти ставудину при використанні в комбінації з ламівудином та ефавіренцом у пацієнтів дорослого віку, інфікованих ВІЛ-1, які раніше не проходили лікування антиретровірусною терапією. Середня вихідна кількість CD4 клітин склала 279 клітин / мм³, середнє вихідне значення РНК ВІЛ-1 в плазмі склало 4,91 log₁₀ копій / мл, 19% пацієнтів мали симптоматичну інфекцію ВІЛ-1, а 18% мали СНІД. Пацієнти були стратифіковані по вихідній кількості РНК ВІЛ-1 і кількості CD4. Сорок три відсотки пацієнтів мали вихідні вірусні навантаження > 100 000 копій / мл, а 39% мали кількість CD4-клітин <200 клітин / мл.

Відповідно до початково призначеного лікування (відсутність даних і перехід на антиретровірусну терапію (АРТ), який вважається невдалим), частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 нижче 400 копій / мл і 50 копій / мл через 48 тижнів лікування склала 80% і 76% відповідно в групі з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, в порівнянні з 84% і 80% в групі зі ставудином.

На 144 тижні, частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 нижче 400 копій / мл і 50 копій / мл склала 71% і 68% відповідно в групі з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг, в порівнянні з 64% і 63% в групі зі ставудином.

Середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем для кількості РНК ВІЛ-1 і CD4 через 48 тижнів лікування було однаковим в обох групах лікування (-3,09 і -3,09 log₁₀ копій / мл; +169 і 167 клітин / мм³ в групах з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг і ставудином відповідно). На 144 тижні лікування середня зміна від вихідного рівня залишалася схожою в обох групах лікування (-3,07 та -3,03 log₁₀ копій / мл; +263 і +283 клітин / мм³ у групах з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг і ставудином відповідно). Послідовна відповідь на лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг спостерігалася незалежно від вихідного показника РНК ВІЛ-1 та кількості CD4.

Мутація K65R сталася у трохи більш високого відсотка пацієнтів в групі тенофовіру дизопроксилу фумарату, ніж в групі активного контролю (2,7% проти 0,7%). Стійкість до

ПЕРЕКЛАД ВЛАСНА
УПОВНОВАЖЕННЯ
ПРЕСТАВНИК

ефавіренцу або ламівудину або передувала, або збігалася з розвитком K65R у всіх випадках.

Вісім пацієнтів мали ВІЛ, який проявив мутацію K65R в групі тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг, 7 з них мали мутацію протягом перших 48 тижнів лікування, а останній - на 96 тижні. Подальшого розвитку K65R не спостерігалось до 144 тижня. У одного пацієнта з групи тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) розвинулася заміна вірусу на K70E. Як з генотипічного, так і з фенотипічного аналізу не було виявлено інших шляхів стійкості до тенофовіру.

Дані, що стосуються вірусу гепатиту В (HBV).

Противірусна активність відносно HBV in vitro. Антивірусна активність *in vitro* тенофовіру проти HBV оцінювалась в клітинній лінії HepG2 2.2.15. Показники EC₅₀ для тенофовіру були у межах від 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а показники CC₅₀ (50 % концентрація цитотоксичності) > 100 мкмоль/л.

Резистентність. Не було ідентифіковано ніяких мутацій HBV, пов'язаних з резистентністю до тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. Клінічна ефективність і безпека). У клітинних аналізах штами HBV, які зумовлюють мутації rtV173L, rtL180M і rtM204I/V і пов'язані з резистентністю до ламівудину та телбівудину, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 0,7–3,4 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Штами HBV, які зумовлюють мутації rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V і rtM250V, пов'язані з резистентністю до ентекавіру, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 0,6–6,9 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Штами HBV, які зумовлюють пов'язані з резистентністю до адефовіру мутації rtA181V і rtN236T, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 2,9–10 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Віруси, що мають мутацію rtA181T, залишалися чутливими до тенофовіру з показниками EC₅₀, кратними 1,5, у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність тенофовіру дизопроксилу при компенсації і декомпенсації захворювання продемонстровано на вірусологічних, біохімічних і серологічних реакціях у дорослих пацієнтів з HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним хронічним гепатитом В. До пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил, увійшли ті, хто не проходив попереднього лікування, пацієнти, які отримали терапію ламівудином, адефовіром, дипівоксилом, а також пацієнти з вихідними мутаціями резистентності до ламівудину і/або адефовіру дипівоксилу. Ефективність також було продемонстровано на основі гістологічних реакцій у компенсованих пацієнтів.

Досвід у пацієнтів з компенсованою хворобою печінки на 48 тижні (дослідження GS-US-174-0102 та GS-US-174-0103)

Результати, отримані протягом 48 тижнів з двох рандомізованих подвійних сліпих досліджень фази 3, які порівнюють тенофовіру дизопроксилу фумарат з адефовіру дипівоксилом у пацієнтів дорослого віку з компенсованим захворюванням печінки, представлені в таблиці 3 нижче. Дослідження GS-US-174-0103 було проведено у 266 (рандомізованих і пролікованих) HBeAg-позитивних пацієнтів, в той час як дослідження GS-US-174-0102 було проведено у 375 (рандомізованих і пролікованих) пацієнтів, негативних відносно HBeAg і позитивних відносно HBeAb.

В обох цих дослідженнях тенофовіру дизопроксилу фумарат значно перевершував адефовіру дипівоксил щодо первинної кінцевої точки ефективності повної відповіді (яка визначається як рівні ДНК HBV <400 копій / мл і поліпшення некрозапального показника за шкалою Кноделя щонайменше на 2 бали без погіршення фіброзу Кноделя).

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг також було пов'язано зі значно більшою часткою пацієнтів з ДНК HBV <400 копій / мл у порівнянні з терапією адефовіру дипівоксилем 10 мг. Обидва лікування давали подібні результати з приводу гістологічної відповіді (визначено як поліпшення некрозапального показника за шкалою Кноделя принаймні на 2 пункти без погіршення фіброзу за шкалою Кноделя) на 48-му тижні (див. таблицю 3 нижче).

У дослідженні GS-US-174-0103 у значно більшій частці пацієнтів у групі тенофовіру дизопроксилу фумарату, ніж у групі адефовіру дипівоксилу, нормалізувалося ALT і було досягнуто втрати HBsAg на 48-му тижні (див. таблицю 3 нижче).

Таблиця 3: Показники ефективності HBeAg-негативних і HBeAg-позитивних пацієнтів з компенсованим ураженням печінки на 48-му тижні

Параметри	Дослідження 174-0102 (HBeAg негативний)		Дослідження 174-0103 (HBeAg позитивний)	
	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 250	Адефовіру дипівоксил 10 мг n=125	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 176	Адефовіру дипівоксил 10 мг n=90
Повна відповідь (%) a	71*	49	67*	12
Гістологія				
Гістологічна відповідь (%) b	72	69	74	68
Середнє зниження ДНК HBV від вихідного рівня c (log10 копій/мл)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
ДНК HBV (%) < 400 копій/мл (< 69 МО/мл)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормалізоване ALT d	76	77	68*	54
Сірологія (%) втрата HBeAg втрата/сероконверсія	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg втрата/сероконверсія	0/0	0/0	3*/1	0/0

* р-значення порівняно з адефовіру дипівоксилем <0,05.

a повна відповідь розроблена як рівень ДНК HBV <400 копій / мл і поліпшення некрозапального показника за шкалою Кноделя, щонайменше, на 2 пункти без погіршення в фіброзу за шкалою Кноделя.

b поліпшення некрозапального показника принаймні на 2 бали без погіршення фіброзу за шкалою Кноделла.

c середня зміна в порівнянні з базовою ДНК HBV просто відображає різницю між базовою ДНК HBV і межею виявлення (LOD) аналізу.

d популяція, використана для аналізу нормалізації ALT, включала тільки пацієнтів з ALT вище ULN на початку дослідження. n/a = не застосовується

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Дизопроксилу тенофовіру фумарат асоціювався зі значно більшою часткою пацієнтів з невизначуваним ДНК HBV (<169 копій / мл [<29 МО / мл]; межа кількісного визначення тесту Roche Cobas Taqman для аналізу HBV) в порівнянні з адефовіру дипівоксилем (дослідження GS-US-174-0102; 91%, 56% і дослідження GS-US-174-0103; 69%, 9%) відповідно.

Реакцію на лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом можна було порівняти з реакцією пацієнтів, які отримували раніше лікування нуклеозидами (n = 51) і з тими, хто раніше не отримував нуклеозидами (n = 375) та з пацієнтами з нормальною ALT (n = 21) і аномальною ALT (n = 405) на початку дослідження, коли дослідження GS-US-174-0102 і GS-US-174-0103 були об'єднані.

Сорок дев'ять з 51 пацієнта, які отримували лікування нуклеозидами, раніше лікувалися ламівудином. Сімдесят три відсотки пацієнтів, які отримували лікування нуклеозидами і 69% пацієнтів, які не отримували нуклеозидами, досягли повної відповіді на лікування; 90% пацієнтів, які отримували лікування нуклеозидами і 88% пацієнтів, які не отримували нуклеозидами, досягли придушення ДНК HBV <400 копій / мл. Всі пацієнти з нормальним рівнем ALT на вихідному рівні та 88% пацієнтів з аномальним рівнем ALT на вихідному рівні досягли придушення ДНК HBV <400 копій / мл.

Досвід після 48 тижнів у дослідженнях GS-US-174-0102 і GS-US-174-0103

У дослідженнях GS-US-174-0102 і GS-US-174-0103, після подвійного сліпого лікування протягом 48 тижнів (тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг або адефовіру дипівоксил 10 мг), пацієнти продовжували лікування без перерви та переходили до відкритого клінічного дослідження з тенофовіру дизопроксилу фумаратом. У дослідженнях GS-US-174-0102 і GS-US-174-0103 77% і 61% пацієнтів продовжували дослідження до 384 тижнів відповідно. На 96, 144, 192, 240, 288 і 384 тижні придушення вірусу, біохімічні та серологічні реакції підтримувалися при продовженні лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (див. таблиці 4 і 5 нижче).

Таблиця 4: Показники ефективності у HBeAg негативних пацієнтів з компенсованим ураженням печінки на 96, 144, 192, 240, 288 та 384 тижнях в відкритому лікуванні

Параметри 3	Дослідження 174-0103 (HBeAg позитивний)											
	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 176						Адефовіру дипівоксил 10 мг продовжували з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг n = 90					
Тиждень	96 b	144 e	192 g	240 i	288 l	384 o	96 c	144 f	192 h	240 j	288 m	384 p
ДНК HBV (%) < 400 копій/мл (< 69 МО/мл)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Нормалізоване ALT d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Серологія (%) втрата HBeAg / сероконверсія	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Втрата HBsAg/ сероконверсія	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

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

- a На основі довгострокового алгоритму оцінки (LTE-аналіз) - пацієнти, які припинили дослідження в будь-який час до 384-го тижня завдяки певній кінцевій точці, а також ті, які завершили на 384 тижні, включені в знаменник.
- b 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 48 тижнів.
- c 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 48 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.
- d популяція, яка використовувалася для аналізу нормалізації ALT, включало лише пацієнтів з ALT вище ULN на початковому рівні.
- e 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 96 тижнів.
- f 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 96 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.
- g 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 144 тижнів.
- h 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 144 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.
- i 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 192 тижнів.
- j 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 192 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.
- k один пацієнт в цій групі вперше став негативним по HBsAg при 240-тижневому відвідуванні і продовжував дослідження в момент закінчення збору даних. Однак втрата HBsAg у пацієнта в кінці підтвердилося при наступному відвідуванні.
- l 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 240 тижнів.
- m 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 240 тижнів.
- n Представлені цифри є кумулятивними відсотками, які базуються на аналізі Каплана Мейєра, за винятком даних, зібраних після додавання емтрицитабіну до відкритого клінічного дослідження з тенофовіру дизопроксилу фумарату (КМ-TDF).
- o 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 336 тижнів.
- r 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 336 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

n/a = незастосовується

Таблиця 5: Показники ефективності у HBeAg позитивних пацієнтів з компенсованим ураженням печінки на 96, 144, 192, 240, 288 та 384 тижнях в відкритому лікуванні

Дослідження 174-0103 (HBeAg позитивний)												
Параметри 3	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 176						Адефовіру дипівоксил 10 мг продовжували з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг n = 90					
Тиждень	96	144	192	240	288m	384	96	144	192	240	288	384

	b	e	h	i		o	c	f	i	k	n	p
ДНК HBV (%) < 400 копій/мл (< 69 МО/мл)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Нормалізован е ALT d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Серологія (%) втрата HBeAg / сероконверсія	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Втрата HBsAg/ сероконверсія	5/4	8/6g	11/8 g	11/ 8 L	12/8 L	15/ 12 L	6/5	8/7 g	8/7 g	10/ 10 L	11/ 10 L	13/ 11 L

a На основі довгострокового алгоритму оцінки (LTE-аналіз) - пацієнти, які припинили дослідження в будь-який час до 384-го тижня завдяки певній кінцевій точці, а також ті, які завершили на 384 тижні, включені в знаменник.

b 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 48 тижнів.

c 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 48 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

d Популяція, яка використовувалася для аналізу нормалізації ALT, включало лише пацієнтів з ALT вище ULN на початковому рівні.

e 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 96 тижнів.

f 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 96 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

g 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 144 тижнів.

h 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 144 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

i 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 192 тижнів.

j 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 192 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

k один пацієнт в цій групі вперше став негативним по HBsAg при 240-тижневому відвідуванні і продовжував дослідження в момент закінчення збору даних. Однак втрата HBsAg у пацієнта в кінці підтвердилося при наступному відвідуванні.

l 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 240 тижнів.

m 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 240 тижнів.

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

п представлені цифри є кумулятивними відсотками, які базуються на аналізі Каплана Мейєра, за винятком даних, зібраних після додавання емтрицитабіну до відкритого клінічного дослідження з тенофовіру дизопроксилу фумаратом (KM-TDF).

о 48 тижнів подвійного сліпого дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 336 тижнів.

р 48 тижнів подвійного сліпого дослідження адефовіру дипівоксилу з подальшим відкритим клінічним дослідженням протягом 336 тижнів з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Парні вихідні дані та дані щодо біопсії 240 тижня були доступні для 331/489 пацієнтів, які залишилися в дослідженнях GS-US-174-0102 та GS-US-174-0103 на 240-му тижні (див. таблицю 6 нижче). Дев'яносто п'ять відсотків (225/237) пацієнтів без цирозу на початковому рівні та 99% (93/94) пацієнтів з цирозом на початку дослідження не мали жодних змін або поліпшення фіброзу (фіброз за шкалою Ісхака). З 94 пацієнтів з цирозом на початку дослідження (фіброз за шкалою Ісхака: 5 - 6), 26% (24) не зазнали змін у фіброзі за шкалою Ісхака, а 72% (68) відчули регресію цирозу до тижня 240 зі зниженням фіброзу за шкалою Ісхака щонайменше на 2 бали.

Таблиця 6: Гістологічна відповідь (%) у HBeAg негативних пацієнтів і HBeAg позитивних пацієнтів з компенсованим ураженням печінки на 240 тижні порівняно з вихідними даними

	Дослідження 174-0102 (HBeAg негативний)		Дослідження 174-0103 (HBeAg позитивний)	
	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 250 c	Адефовіру дипівоксил 10 мг продовжували з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг n = 125 d	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг n = 176 c	Адефовіру дипівоксил 10 мг продовжували з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг n = 90 d
Гістологічна відповідь a,b (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

а Популяція, яка використовувалася для аналізу гістології, включала тільки пацієнтів з наявними даними біопсії печінки (відсутні = виключені) на 240 тижні. Реакція після додавання емтрицитабіну виключена (всього 17 суб'єктів у обох дослідженнях).

б Покращення некрозапального показника Кноделя принаймні на 2 пункти без погіршення показників фіброзу за шкалою Кноделя.

с 48 тижні подвійного сліпого дослідження з тенофовіру дизопроксилу фумаратом продовжували до 192 тижнів відкритого клінічного дослідження.

д 48 тижнів подвійного сліпого дослідження з адефовіру дипівоксидом продовжували до 192 тижнів відкритого клінічного дослідження з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Досвід у пацієнтів на ко-інфекцію ВІЛ та попередній досвід вживання ламівудину

У рандомізованому 48-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг у пацієнтів дорослого віку, ко-інфікованих ВІЛ-1 і хронічним гепатитом В, які раніше проходили лікування ламівудиним (дослідження АСТГ 5127), середні рівні HBV ДНК в сироватці крові при вихідному рівні пацієнтів, рандомізованих на групу тенофовіру, становили $9.45 \log_{10}$ копій / мл (n = 27).

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
УНОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДАСТАВНИК

Лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг було пов'язано із середньою зміною в сироватці ДНК HBV в порівнянні з вихідним рівнем, у пацієнтів, для яких були дані за 48 тижнів, $-5,74 \log_{10}$ копій / мл ($n = 18$). Крім того, 61% пацієнтів мали нормальне ALT на 48 тижні.

Досвід у пацієнтів зі стійкою реплікацією вірусу (дослідження GS-US-174-0106)

Ефективність і безпеку застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг або тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг плюс 200 мг емтрицитабіну оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (дослідження GS-US-174-0106), у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних пацієнтів дорослого віку, які мали стійку віремію (ДНК HBV ≥ 1000 копій / мл), отримуючи адефовіру дипівоксил 10 мг протягом більше 24 тижнів. На початку дослідження 57% пацієнтів, рандомізованих до тенофовіру дизопроксилу фумарату, порівняно з 60% пацієнтів, які були рандомізовані до групи лікування емтрицитабіном плюс тенофовіру дизопроксилу фумаратом, раніше отримували ламівудин.

Загалом на 24-му тижні лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом призвело до появи у 66% (35/53) пацієнтів з ДНК HBV < 400 копій / мл (< 69 МО / мл) проти 69% (36/52) пацієнтів, які отримували емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумаратом ($p = 0,672$). Крім того, 55% (29/53) пацієнтів, яких лікували тенофовіру дизопроксилу фумаратом, мали невизначуване ДНК HBV (< 169 копій / мл [< 29 МО / мл]; межа кількісного визначення в аналізі Roche Cobas TaqMan HBV) в порівнянні з 60% (31/52) пацієнтів, які отримували емтрицитабін плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат ($p = 0,504$). Порівняння між групами лікування після 24 тижня важко інтерпретувати, оскільки у дослідників була можливість посилити лікування, щоб отримати відкрите дослідження з емтрицитабіном плюс тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Довгострокові дослідження з оцінки користі / ризику застосування біотерапії з використанням емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів з моноінфекцією HBV тривають.

Дослідження серед пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки на 48 тижні (дослідження GS-US-174-0108)

Профіль безпеки та ефективності тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки оцінювався під час рандомізованого, подвійного сліпого, активно контрольованого дослідження (GS-US-174-0108), в межах якого пацієнти отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом ($n = 45$) або емтрицитабіном та тенофовіру дизопроксилу фумаратом ($n = 45$) або ентекавіром ($n = 22$) протягом 48 тижнів.

У групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом у пацієнтів була середня оцінка CPT у 7,2, середня HBV ДНК $5,8 \log_{10}$ копій / мл та середня ALT у сироватці на рівні 61 О/л на початку дослідження. Сорок два відсотки (19/45) пацієнтів мали принаймні 6 місяців попереднього лікування ламівудином, 20% (9/45) пацієнтів мали попереднє лікування адефовіру дипівоксилем, у 9 з 45 пацієнтів (20%) ламівудином та / або адефовіром. Кінцеві точки спільної первинної безпеки були припинені через побічні дії і підтверджені збільшенням креатиніну в сироватці $\geq 0,5$ мг / дл або підтверджені фосфатом сироватки < 2 мг / дл. У пацієнтів з оцінками CPT ≤ 9 , 74% (29/39) тенофовіру дизопроксилу фумарату і 94% (33/35) в групах з емтрицитабіном плюс тенофовіру дизопроксилу фумаратом досягали ДНК HBV < 400 копій / мл після 48 тижнів лікування.

Загалом, дані, отримані в цьому дослідженні, занадто обмежені, щоб зробити будь-які дієздатні висновки щодо порівняння емтрицитабіну плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат проти тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. таблицю 7 нижче).

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Таблиця 7: Параметри безпеки та ефективності для пацієнтів з компенсованим ураженням печінки на 48 неділі лікування

	Дослідження 174-0108		
Параметр	Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300мг (n=45)	Емтрицитабін 200 мг/ тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг (n=45)	Ентекавір (0.5 мг або 1 мг) n = 22
Нереносимість (постійне припинення прийому досліджуваного препарату за рахунок виникнення побічних дій) n (%) <i>a</i>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Підтверджене підвищення креатиніну сироватки крові на ≥ 0.5 мг/дл від початкового рівня, або підтверджений рівень фосфатів в крові який становить < 2 мг/дл n (%) <i>b</i>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ДНК HBV n (%) <400 копій/мл n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT (аланін амінотрансфераза) n (%) нормальне ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Зниження рівню за CPT (класифікація Чайльд-П'ю- Туркота) ≥ 2 від початкового рівня n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Зміна середнього значення показників від початкового рівня за шкалою CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Зміна середнього значення показників від початкового рівня за шкалою MELD	-1.8	-2.3	-2.6

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

(моделі термінальної стадії захворювання печінки)			
--	--	--	--

Де

a р-величина при порівнянні групи, яка приймає тенофовір з групою, яка приймає ентекавір = 0.622,

b р-величина при порівнянні при порівнянні групи, яка приймає тенофовір з групою, яка приймає ентекавір = 1.000

Дані у період що перетинає 48 неділю дослідження GS-US-174-0108

Використовуючи аналіз пацієнтів що не закінчили/змінно приймали = аналіз відмов, 50% (21/42) суб'єктів, які отримують тенофовіру дизопроксилу фумарат, 76% (28/37) суб'єктів, що отримують емтрицитабін і тенофовіру дизопроксилу фумарат та 52% (11/21) суб'єктів, які отримують ентекавір, досягли ДНК HBV < 400 копій/мл на 168 неділі.

Данні у пацієнтів з ламівудин-резистентним HBV на 96 неділі (дослідження GS-US-174-0121)

Терапевтична ефективність та безпечність 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату була досліджена в рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні (Gs-US-174-0121) HBeAg-позитивних та HBeAg-негативних пацієнтів ($n = 280$) з компенсованою хворобою печінки, віремією (ДНК HBV ≥ 1000 МО/мл), та генотипічним свідомством несприйнятливості ламівудину (rtM204I/V +/- rtL 180M). Лише п'ятеро мали пов'язані з адефовіром мутації на загальному рівні. 141 та 139 дорослих суб'єктів були рандомізовані в групу лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом і на групу лікування емтрицитабіном та тенофовіру дизопроксилу фумаратом відповідно. Загальна демографія пацієнтів була однаковою у обох групах: 52.5% суб'єктів були HBeAg-позитивними, 47.5% HBeAg-негативними, середній ДНК HBV рівень був 6.5 log₁₀ копій/мл, та середній ALT був 79 О/л, відповідно.

Після 240 неділей лікування 117 з 141 суб'єктів (83%) рандомізованих у групу, яка приймає тенофовіру дизопроксилу фумарат мали показники ДНК HBV < 400 копій/мл, та 51 з 79 суб'єктів (65%) мали нормалізацію ALT. Серед HBeAg-позитивних суб'єктів рандомізованих у групу, яка приймає тенофовіру дизопроксилу фумарат, 16 з 65 суб'єктів (25%) втрачали HBeAg, і 8 з 65 суб'єктів (12%) отримували анти-HBeAg сероконверсію станом на 240 неділю. Серед HBeAg- позитивних суб'єктів у групі, яка приймала емтрицитабін разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 13 з 68 суб'єктів (19%) втрачали HBeAg, і 7 з 68 суб'єктів (10%) отримували анти-HBeAg сероконверсію, станом на 240 неділю. Двоє суб'єктів які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат втрачали HBeAg станом на 240 неділю, але не сероконверсію на анти-HBs. П'ять суб'єктів що приймали емтрицитабін разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом втрачали HBeAg станом на 240 неділю, при тому 2 з 5 цих пацієнтів мали сероконверсію на анти-HBs.

Клінічна резистентність

426 HBeAg-негативних (GS-US-174-0102, $n = 250$) та HBeAg-позитивних (GS-US-0103, $n = 176$) пацієнтів що спочатку були рандомізовані для подвійного сліпого клінічного випробування тенофовіру дизопроксилу фумарату, а потім переведені на відкрите клінічне випробування тенофовіру дизопроксилу фумарату були обстежені на генотипічні відхилення у HBV полімеразі від початкового рівню. Обстеження генотипу що були проведені на всіх пацієнтах з ДНК HBV > 400 копій/мл на 48 неділі ($n = 16$), 96 ($n = 5$), 144 ($n = 1$), 192 ($n = 2$), 240 ($n = 1$), 288 ($n = 1$) та 384 ($n = 2$), які проходили монотерапію

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
ОКОНОВАЖНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

тенофовіру дизопроксилу фумаратом показало відсутність мутацій які пов'язуються зі стійкістю до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

215 HBeAg-негативних (GS-US-174-0102, n = 125) та HBeAg-позитивних (GS-US-174-0103, n = 90) пацієнтів, що спочатку були рандомізовані для подвійного сліпого клінічного випробування з адефовіру дїпівоксилу, а потім переведені на відкрите клінічне випробування з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, були обстежені на генотипічні відхилення у HBV полімеразі від початкового рівню. Обстеження генотипу що були проведені на всіх пацієнтах з ДНК HBV > 400 копій/мл на 48 неділі (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) та 384 (n = 2) проходячих монотерапію тенофовіру дизопроксилу фумаратом показало відсутність розвитку мутацій, які пов'язуються зі стійкістю до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

У ході дослідження GS-US-174-0108, 45 пацієнтів (включаючи 9 пацієнтів що початково мали мутацію стійкості до ламівудину та/або адефовіру дїпівоксилу) отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат до 168 неділі. Генотипні дані з парних вихідних даних і даних по лікуванню ізолятів HBV були доступні для 6/8 пацієнтів з ДНК HBV > 400 копій / мл на 48-му тижні. У цих ізолятів не було виявлено амінокислотних замін, пов'язаних зі стійкістю до тенофовіру дизопроксилу фумарату. Генотипний аналіз був проведений для 5 суб'єктів в групі, що одержувала дизопроксилу тенофовіру фумарат після 48 тижнів. У жодного суб'єкта не було виявлено амінокислотних замін, пов'язаних зі стійкістю до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Протягом дослідження серед пацієнтів дитячого віку (GS-US-174-0115), 52 пацієнта (6 пацієнтів з базовими показниками резистентності до ламівудину) отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат протягом 72 тижнів. Генотипні оцінки проводили у всіх пацієнтів з ДНК HBV > 400 копій / мл на 48-му тижні (n = 6) і 72-му тижні (n = 5). У цих ізолятах не виявлено амінокислотних замін, пов'язаних з стійкістю до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Діти

ВІЛ-1: У дослідженні GS-US-104-0321, 87 пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, пацієнтів віком від 12 до <18 років, лікували тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 45) або плацебо (n = 42). у поєднанні з оптимізованим фоновим режимом (OBR) протягом 48 тижнів. У зв'язку з обмеженнями дослідження, перевага тенофовіру дизопроксилу фумарату над плацебо не була зазначена згідно плазматичного рівня РНК ВІЛ-1 на 24 тижні. Хоча, користь від препарату для підлітків можна очікувати ґрунтуючись на екстраполяції даних дорослих, та порівняльних фармакокінетичних даних (дивіться розділ 5.2).

У пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом або плацебо, середній показник МЩК становив -1,004 і -0,809, а середній Z-показник загального МЩК становив -0,866 і 0,584, відповідно, на початковому рівні. Середні зміни на 48 тижні (кінець подвійної сліпої фази) становили -0,215 і -0,165 за Z-шкалою МЩК поперекового відділу хребта, і -0,254 і -0,179 за Z-шкалою загального тіла МЩК для груп тенофовіру дизопроксилу фумарату і плацебо, відповідно. Середня швидкість збільшення МЩК була менше в групі тенофовіру дизопроксилу фумарату в порівнянні з групою плацебо. На 48 тижні шість підлітків в групі тенофовіру дизопроксилу фумарату і один підліток у групі плацебо, мали значну втрату МЩК в поперековому відділі хребта (визначається як втрата > 4%). Серед 28 пацієнтів, які отримували 96 тижнів лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, Z-показники МЩК знизилися на -0,341 для поперекового відділу хребта і -0,458 для всього тіла.

У дослідженні GS-US-104-0352, 97 пацієнтів, що пройшли лікування, віком від 2 до <12 років зі стабільним, вірусологічним придушенням при застосуванні лікування, яке містило

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

ставудин або зидовудин, були рандомізовані для заміни ставудину або зидовудину на тенофовіру дизопроксилу фумарат ($n = 48$) або продовжували свій початковий режим ($n = 49$) протягом 48 тижнів. На 48-му тижні 83% пацієнтів у групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом і 92% пацієнтів у групі, що одержувала ставудин або зидовудин, мали концентрацію РНК ВІЛ-1 <400 копій / мл. Різниця в частці пацієнтів, які підтримували <400 копій / мл на 48-му тижні, була в основному спричинена більшою кількістю припинень у групі лікування з тенофовіру дизопроксилу фумаратом. При виключенні відсутніх даних, 91% пацієнтів у групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом і 94% пацієнтів у групі лікування ставудином або зидовудином мали концентрації РНК ВІЛ-1 <400 копій / мл на 48-му тижні.

Зниження МЦК було зареєстровано у пацієнтів дитячого віку. У пацієнтів, які отримували терапію тенофовіру дизопроксилу фумаратом або ставудином або зидовудином, середній Z-показник МЦК поперекового відділу хребта становив -1,034 і -0,498, а середній Z-показник загального МЦК становив -0,471 і -0,386, відповідно, на початку дослідження. Середні зміни на 48 тижні (кінець рандомізованої фази) становили 0,032 і 0,087 за Z-шкалою МЦК поперекового відділу хребта і -0,184 і -0,027 за Z-шкалою

МЦК загального тіла для тенофовіру дизопроксилу фумарату і ставудину або зидовудину відповідно. Середня швидкість росту кісток поперекового відділу хребта на 48 тижні була подібною до групи, що одержувала тенофовіру дизопроксилу фумарат, і групою, яка приймала ставудин або зидовудин. Загальне збільшення кісткової маси було менше в групі, що одержувала тенофовіру дизопроксилу фумарат, в порівнянні з групою, яка приймала ставудин або зидовудин. Один суб'єкт, що одержував тенофовіру дизопроксилу фумарат, і ті, хто не отримував ставудин або зидовудин, відчували значну ($> 4\%$) втрату МЦК на поперековому відділі хребта на 48-му тижні. Z-показники МЦК зменшилися на -0,012 для поперекового відділу хребта і на -0,338 для всього тіла у 64 суб'єктів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом протягом 96 тижнів. Z-показники МЦК не коригувалися щодо висоти і ваги.

У дослідженні GS-US-104-0352 4 з 89 пацієнтів дитячого віку, які проходили лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, лікування було припинено через побічні реакції, які відповідають проксимальної тубулопатії нирок (середня експозиція тенофовіру дизопроксилу фумарату 104 тижні).

Хронічний гепатит В

У дослідженні GS-US-174-0115, 106 HBeAg-негативних і HBeAg-позитивних пацієнтів у віці від 12 до <18 років з хронічною інфекцією HBV (HBV ДНК ≥ 10 копій / мл, підвищена ALT у сироватці крові ($\geq 2 \times \text{ULN}$) або в анамнезі підвищення рівнів ALT у сироватці крові протягом останніх 24 місяців) були проліковані тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг ($n = 52$) або плацебо ($n = 54$) протягом 72 тижнів. Суб'єкти, які раніше не проходили лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, але могли отримувати схеми лікування на основі інтерферону (> 6 місяців до скринінгу) або будь-який інший препарат, який не містить тенофовіру дизопроксилу фумарат, що містить пероральну анти-HBV нуклеозидно-нуклеотидну терапію (> 16 тижнів до скринінгу). На 72-му тижні в загальній кількості 88% (46/52) пацієнтів у групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом і 0% (0/54) пацієнтів у групі плацебо мали ДНК HBV <400 копій / мл. Сімдесят чотири відсотки (26/35) пацієнтів у групі тенофовіру дизопроксилу фумарату нормалізували ALT на 72 тижні порівняно з 31% (13/42) у групі плацебо. Реакція на лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом була подібною до тих, хто раніше не отримував лікування нуклеоз(т)идами ($n = 20$) і тих, хто отримував ($n = 32$), включаючи резистентних до ламівудину пацієнтів ($n = 6$). 95 відсотків пацієнтів, хто раніше не

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

отримував лікування нуклеоз(т)идами, 84% тих, хто раніше проходив лікування нуклеоз(т)идами і 83% резистентних до ламівудину пацієнтів досягали ДНК HBV $5 < 400$ копій / мл на 72 тижні. 31 з 32 пацієнтів що приймали нуклеоз(т)иди також до цього приймали ламівудин. На 72 тижні 96% (27/28) імуноактивних пацієнтів (HBV ДНК ≥ 10 копій / мл, ALT у сироватці крові $> 1,5 \times \text{ULN}$) у групі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом і 0% (0/32) пацієнтів група плацебо мала ДНК HBV < 400 копій / мл. Сімдесят і п'ять відсотків (21/28) імуноактивних пацієнтів у групі з тенофовіру дизопроксилу фумаратом мали нормальну ALT на 72 тижні порівняно з 34% (11/32) у групі з плацебо.

Жоден з випробовуваних не відповідав первинній кінцевій точці безпеки: зниження МЩК поперекового відділу хребта на 6%. У суб'єктів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат або плацебо, середня (SD) Z-оцінка поперекового відділу хребта становила -0,43 (0,764) і -0,28 (0,813), а середня Z-оцінка загальної маси тіла становила -0,20 (1,126) і -0,26 (0,878), відповідно, на початковому рівні. Середня (SD) зміна Z-показника МЩК поперекового відділу хребта від вихідного рівня до 72-го тижня у суб'єктів, які отримували тенофовір дизопроксил фумарат, склала -0,05 (0,310) і 0,07 (0,377) у пацієнтів, які отримували плацебо. Середня зміна Z-показника МЩК всього тіла у суб'єктів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат, склала -0,15 (0,379) і 0,06 (0,361) у тих, хто отримував плацебо.

Z-показники МЩК не коригувалися щодо висоти і ваги. Середній відсоток збільшення МЩК всього тіла та поперекового відділу хребта від вихідного рівня до 72-го тижня становив 2,84% і 4,95%, відповідно, у суб'єктів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат. Ці середні відсоткові збільшення МЩК у всьому тілі та поперековому відділі хребта становили 2,53% і 3,19% менше, відповідно, у порівнянні з суб'єктами, які отримували плацебо. У трьох суб'єктів у групі тенофовіру дизопроксилу фумарату та у 2 суб'єктів у групі плацебо спостерігалось зниження $> 4\%$ в МЩК хребта.

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання представити результати досліджень з тенофовіру дизопроксилу фумарату в одній або декількох підгрупах населення дитячого віку з ВІЛ та хронічному гепатиті В (див. інформація про використання в педіатрії в розділі 4.2).

5.2 Фармакокінетика

Тенофовіру дизопроксилу фумарат — це розчинний у воді ефір пропрепарату, який швидко перетворюється *in vivo* на тенофовір та формальдегід.

Тенофовір перетворюється внутрішньоклітинно на тенофовіру монофосфат та на активний компонент — тенофовіру дифосфат.

Всмоктування

Після перорального введення ВІЛ-інфікованим пацієнтам, тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко всмоктується та перетворюється на тенофовір. Після введення численних доз тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею ВІЛ-інфікованим пацієнтам середні (коефіцієнт варіації, % [CV, %]) значення $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ та $C_{\min}$ тенофовіру становили 326 (36,6 %) нг/мл, 3 324 (41,2 %) нг·год/мл та 64,4 (39,4 %) нг/мл відповідно. Максимальні концентрації тенофовіру спостерігаються в сироватці крові в межах 1 години після введення натще та в межах 2 годин, якщо його приймати з їжею. При пероральному введенні тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам натще пероральна біодоступність становила приблизно 25 %. Введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з багатою на жири їжею підвищувало пероральну біодоступність, при цьому значення AUC тенофовіру збільшувалося приблизно на 40 %, а $C_{\max}$ — приблизно на 14 %. Після першої дози тенофовіру дизопроксилу фумарату, отриманої після багатої на жири їжі, медіанне значення $C_{\max}$ в сироватці було в діапазоні значень від 213 до 375 нг/мл. Проте введення

ПЕРЕВІРАЮЧИЙ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

тенофовіру дизопроксилу фумарату з легкою їжею не мало істотного впливу на фармакокінетику тенофовіру.

Розподілення

Після внутрішньовенного введення стаціонарний обсяг розподілу тенофовіру оцінювався приблизно в 800 мл / кг. Після перорального введення тенофовіру дизопроксилу фумарату тенофовір потрапляє до багатьох тканин, при цьому найбільші концентрації спостерігаються в нирках, печінці та у вмісті кишечника (доклінічні дослідження). Зв'язування тенофовіру з білком плазми або сироватки крові *in vitro* становило менше 0,7 та 7,2 % відповідно, в діапазоні концентрацій тенофовіру від 0,01 до 25 мкг/мл.

Біотрансформація

Дослідження *in vitro* показали, що ані тенофовіру дизопроксилу фумарат, ані тенофовір не є субстратами ферментів CYP450. До того ж, при концентраціях значно вищих (приблизно у 300 разів), ніж ті, що спостерігаються *in vivo*, тенофовір не інгібував метаболізм препарату *in vitro*, що опосередковувався будь-якими основними ізоформами CYP450 людини, що беруть участь в біотрансформації препарату (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, або CYP1A1/2). Тенофовіру дизопроксилу фумарат при концентрації в 100 мкмоль/л не впливав на будь-які ізоформи CYP450, за винятком CYP1A1/2, де спостерігалось незначне (6 %), але статистично значуще зменшення метаболізму субстрату CYP1A1/2. Отже, малоімовірно, що за участю тенофовіру дизопроксилу фумарату та лікарських препаратів, які метаболізуються CYP450, матимуть місце клінічно значущі взаємодії.

Виведення

Тенофовір головним чином виводиться нирками як шляхом фільтрації, так і активною тубулярною транспортною системою, при цьому після внутрішньовенного введення приблизно 70–80 % дози виводиться в незміненому вигляді із сечею. Загальний кліренс було оцінено приблизно в 230 мл/год/кг (приблизно 300 мл/хв). Нирковий кліренс було оцінено приблизно в 160 мл/год/кг (близько 210 мл/хв), що перевищує швидкість гломерулярної фільтрації. Це вказує на те, що тубулярна секреція є важливою частиною виведення тенофовіру. Після перорального введення остаточний період напіввиведення тенофовіру становить від 12 до 18 годин.

Дослідженнями було встановлено, що шляхом активної тубулярної секреції тенофовіру є вхідний потік до проксимальної каналцевої клітини за допомогою транспортерів органічного іону людини (hOAT) 1 та 3 і вихідний потік до сечі за допомогою резистентного до багатьох препаратів білка 4 (multidrug resistant protein 4 — MRP 4).

Лінійність-нелінійність

Показники фармакокінетики тенофовіру не залежали від дози тенофовіру дизопроксилу фумарату в діапазоні від 75 до 600 мг та не зазнавали впливу повторного введення при будь-якому рівні дози.

Вік

Фармакокінетичні дослідження за участю пацієнтів літнього віку (понад 65 років) не проводилися.

Стать

Обмежені дані з фармакокінетики тенофовіру у жінок вказують на те, що фактор статі не має значного впливу.

Етнічна належність

Фармакокінетика у різних етнічних групах спеціально не досліджувалася.

Застосування дітям та підліткам

ПЕРЕКЛАД ЗАКОНА
УНІВЕРСАЛЬНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Стаціонарні фармакокінетичні показники тенофовіру оцінювались у 8 ВІЛ-інфікованих пацієнтів-підлітків віком від 12 до 18 років з масою тіла ≥ 35 кг. Середній показник ($\pm$ СВ) $C_{\max}$ становив $0,38 \pm 0,13$ мкг/мл, AUC_{tau} — $3,39 \pm 1,22$ мкг·год/мл. Експозиція тенофовіру у пацієнтів підліткового віку, що отримували щоденно 300 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату), була подібною до експозиції, що досягалася у дорослих пацієнтів, які отримували щоденно 300 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату).

Хронічний гепатит В: Стаціонарні показники тенофовіру у хворих на HBV-інфікованих підлітків (від 12 до <18 років), що отримували пероральну добову дозу тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг, була подібною до показників дорослих, які отримували дози тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг.

У дітей віком до 12 років та у дітей з порушенням функції нирок фармакологічні дослідження тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг не проводилися.

Ниркові порушення

Параметри фармакокінетики тенофовіру визначалися після введення одноразової дози 300 мг тенофовіру дизопроксилу 40 неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з нирковими порушеннями різного ступеня, що визначалися відповідно до вихідного значення кліренсу креатиніну (CrCl) (нормальна функція нирок, якщо $\text{CrCl} > 80$ мл/хв; невеликі порушення — при $\text{CrCl} 50\text{--}79$ мл/хв; помірні — при $\text{CrCl} 30\text{--}49$ мл/хв та тяжкі — при $\text{CrCl} 10\text{--}29$ мл/хв). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок середня експозиція (% CV) до тенофовіру збільшилася з 2 185 (12 %) нг·год/мл в осіб з $\text{CrCl} > 80$ мл/хв до відповідно 3 064 (30 %) нг·год/мл, 6 009 (42 %) нг·год/мл та 15 985 (45 %) нг·год/мл у пацієнтів з незначними, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Очікується, що збільшення інтервалу між введенням препарату призведе до більш високих пікових концентрацій в плазмі крові та менших рівнів $C_{\min}$ у пацієнтів з нирковими порушеннями порівняно з пацієнтами, що мають нормальну функцію нирок. Клінічне значення цього невідоме.

У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) ($\text{CrCl} < 10$ мл/хв), які потребували гемодіалізу, концентрації тенофовіру між сеансами діалізу значно збільшувалися протягом 48 годин, досягаючи середнього значення $C_{\max}$ 1 032 нг/мл та середнього значення AUC_{0-48h} 42 857 нг·год/мл.

Рекомендовано, щоб інтервал між введеннями тенофовіру дизопроксилу фумарату в дозі 300 мг був змінений у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв і у пацієнтів, які вже мають ТСНН та потребують діалізу (див. розділ 4.2).

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та у пацієнтів з ТСНН, контролювання стану яких здійснюється шляхом перитонеального або іншими формами діалізу, не досліджувалася.

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів дитячого віку з порушенням функції нирок не вивчена. Немає даних, які б давали рекомендації щодо дози (див. розділи 4.2 і 4.4).

Печінкові порушення

Одноразова доза тенофовіру дизопроксилу 300 мг вводилася неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з різними ступенями печінкових порушень, що визначалися відповідно до класифікації Чайлда — П'ю — Туркота (ЧПТ). Параметри фармакокінетики тенофовіру істотно не змінювалися у пацієнтів з порушеннями печінки, що вказувало на те, що потреби у коригуванні дози немає. Середні (% CV) значення $C_{\max}$ та $AUC_{0-\infty}$ тенофовіру становили 223 (34,8 %) нг/мл та 2 050 (50,8 %) нг·год/мл відповідно у осіб без печінкових порушень, 289 (46,0 %) нг/мл та 2 310 (43,5 %) нг·год/мл у осіб з помірними порушеннями функції печінки та 305 (24,8 %) нг/мл та 2 740 (44,0 %) нг·год/мл у осіб з тяжкими печінковими порушеннями.

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
ХРОНІЧНИЙ
ПРЕДАСТАВНИК

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

У моонуклеарних клітинах периферійної крові людини, що не відтворюються, період напіввиведення тенофовіру дифосфату становить приблизно 50 годин, тоді як цей показник у стимульованих фітогемаглютиніном PBMCs становив приблизно 10 годин.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Неклінічні дослідження фармакології безпеки не показують особливої небезпеки для людини. Результати досліджень токсичності при повторних дозах на щурах, собаках і мавпах при рівнях впливу, що перевищують або є рівними рівням клінічного впливу, і, можливо, відносяться до клінічного застосування, включають токсичність для нирок і кісток, і зниження концентрації фосфату в сироватці. Токсичність кісток була діагностована як остеомалія (у мавп) і знижена мінеральна щільність кістки (МЩК) (у щурів і собак). Токсичність кісток у молодих дорослих щурів і собак спостерігалася при $\geq$ 5-кратному впливі на дітей або дорослих пацієнтів; токсичність кісток виникала у ювенільних інфікованих мавп при дуже високих дозах після підшкірного введення ($\geq$ 40-кратна експозиція у пацієнтів). Результати досліджень, проведених на щурах і мавпах, показали, що відбулося зменшення пов'язаного з речовиною всмоктування фосфату в кишечнику з можливим вторинним зниженням МЩК.

Дослідження генотоксичності виявили позитивні результати в аналізі лімфоми миші *in vitro*, двозначні результати в одному з штабів, використаних в тесті Еймса, і слабо позитивні результати в тесті UDS в первинних гепатоцитах щура. Однак він був негативним в аналізі мікроядер кісткового мозку мишей *in vivo*.

Дослідження канцерогенності при пероральному введенні на щурах і мишах виявили тільки низьку частоту пухлин дванадцятипалої кишки при надзвичайно високих дозах у мишей. Ці пухлини навряд чи будуть мати відношення до людей.

Репродуктивні дослідження на щурах і кроликах не виявили впливу на спаровування, фертильність, вагітність або параметри плода. Однак тенофовіру дизопроксилу фумарат знижував індекс життєздатності і вагу цуценят в перинатальних та постнатальних дослідженнях токсичності при дозах, токсичних для матері.

Діюча речовина тенофовіру дизопроксилу фумарат і його основні продукти перетворення є стійкими в навколишньому середовищі.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Лактози моногідрат, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Плівкове покриття

Гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид, триацетин, FD&C Blue # 2 / Indigo Carmine AL та FD&C Blue # 2 / Carmine Aluminum Lake.

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

24 місяці.

6.4 Спеціальні запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5. Характеристика та вміст тари

По 30 таблеток у білому непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності об'ємом 60 см³, закритому плівкою з поліестру та кришкою 33 мм, що має захист від дітей. В кожний флакон разом з таблетками вкладено 1 циліндр з 1г силікагелю.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УЛАНОВАЖНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

6 Спеціальні запобіжні заходи щодо утилізації та іншої обробки

Невикористаний лікарський засіб або відходи повинні утилізуватися відповідно до місцевих вимог.

7. Постачальник

Лаурус Лабс Лімітед

2-й поверх, Сірен Чемберс, Роуд №7, Банджара Хіллс, Хайдерабад - 500034. Індія/

Laurus Labs Limited 2nd Floor, Serene Chambers, Road No.-7, Banjara Hills, Hyderabad - 500034. India.

8. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ

Червень 2017

Ботсвана Реєстр. Номер:

NAFDAC Реєстр. Номер:

Танзанія Реєстр. Номер:

Замбія Реєстр. Номер:

Зімбабве Реєстр. Номер:

~~ПЕРЕКЛАД~~ ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

Листок- вкладиш: Інформація для пацієнта Тенофовіру дизопроксилу фумарат

Уважно прочитайте весь вкладиш, перед тим як розпочати використання цього медичного засобу, тому що він містить важливу для Вас інформацію

- Зберігайте цей вкладиш. Можливо Вам потребується прочитати його знову;
- Якщо ви будете мати будь-які подальші питання, задайте їх лікарю або фармацевту;
- Медичний засіб був прописаний тільки Вам. Не передавайте його у використання іншим особам, навіть коли вони мають признаки захворювання ідентичні Вашим;
- У разі виникнення побічних ефектів, зверніться до лікаря або фармацевта. Це також включає в себе побічні ефекти, які не вказанні у цьому вкладиші. Дивіться пункт 4.

Зміст цього вкладишу

1. Що таке таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, та для чого вони використовуються;
2. Що Ви повинні знати перед тим як приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату;
3. Як приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату;
4. Можливі побічні ефекти;
5. Як зберігати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату;
6. Зміст однієї упаковки та інша інформація.

Якщо таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату були прописані Вашій дитині, будь ласка зверніть увагу, що вся інформація у цьому вкладиші стосується Вашої дитини (у цьому випадку будь ласка читайте «Ваша дитина» замість «Ви»)

1. Що таке таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, та для чого вони використовуються.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату містять діючу речовину *тернофовіру дизопроксил*. Ця діюча речовина є антиретровірусним або антивірусним препаратом який використовується у лікуванні ВІЛ або ВГВ або обох. Тенофовір - це нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, відомий як НІЗТ. Він втручається в нормальну роботу ензимів (у випадку ВІЛ *зворотну транскриптазу*; у випадку гепатиту В *ДНК-полімеразу*) Котра необхідна вірусам для самовідтворення. При лікуванні ВІЛ, таблетки Тенофовіру дизопроксилу фумарату потрібно використовувати у комплексі з іншими медичними засобами.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату це ліки проти ВІЛ (Вірус Імунодефіциту Людини) інфекції. Таблетки можуть приймати:

- Дорослі
- Підлітки віком від 12 до 18 років, які вже проходили лікування іншими засобами проти ВІЛ, які втратили свою повну ефективність у зв'язку з розвитком несприйнятливості, або визивали побічні ефекти.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату є також ліками проти хронічного гепатиту В, ВГВ інфекції.

(Вірус Гепатиту В). Таблетки можуть приймати:

- Дорослі
- Підлітки віком від 12 до 18 років

ПЕРЕКЛАД ~~ВІКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕСТАВНИК

Вам не потрібно мати ВІЛ щоб лікуватися таблетками тенофовіру дизопроксилу фумарату від ВГВ.

Цей засіб не виліковує ВІЛ інфекцію. Приймаючи таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату все ще можете отримати інфекції або інші хвороби пов'язані з ВІЛ інфекцією. Ви також здатні передати ВІЛ або ВГВ іншим особам, тож важливо приймати запобігаючі дії, щоб уникнути інфікування інших осіб.

2. Що Ви повинні знати перед тим як приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Не приймайте таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату

- Якщо ви маєте алергію на тенофовір, тенофовіру дизопроксилу фумарат або на будь-які з інших складових цього засобу, вказаних у пункті 6.
- Якщо це так, то негайно повідоміть свого лікаря, та не приймайте таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Попередження та запобіжні заходи

Поспілкуйтеся з лікарем або фармацевтом перед тим, як приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату.

- **Уникайте інфікування інших осіб.** Ви все ще здатні передавати ВІЛ, приймаючи ці ліки, хоча ризик цього знижений ефективною антиретровірусною терапією. Обговоріть зі своїм лікарем запобіжні заходи необхідні щоб уникнути інфікування інших осіб.
- **Поспілкуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом якщо Ви маєте захворювання нирок, або якщо тести показали що Ви маєте проблеми з нирками.** Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату не можна давати підліткам, якщо в них є проблеми з нирками. Перед початком лікування, Ваш лікар може провести аналізи крові, щоб впевнитися у нормальному функціонуванні Ваших нирок. Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату можуть впливати на Ваші нирки протягом лікування. Ваш лікар може проводити аналізи крові протягом лікування, щоб слідкувати за роботою Ваших нирок. Якщо ви повнолітні, Ваш лікар може рекомендувати Вам приймати таблетки рідше. Не зменшуйте прописану дозу, якщо Ваш лікар не сказав Вам це зробити. Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату зазвичай не приймають разом з іншими ліками, які можуть порушити роботу Ваших нирок. (дивіться *інші медикаменти та таблетки тенофовіра дизопроксила фумарату*). Якщо це є незбіжним, Ваш лікар буде перевіряти роботу ваших нирок раз на тиждень.
- **Проблеми з кістками.** Існують повнолітні пацієнти з ВІЛ які можуть розвинути кісну хворобу остеохондроз (відмирання кісної тканини викликане втратою потоку крові до кісті) при проходженні комбінованої антиретровірусної терапії. Срок комбінованої антиретровірусної терапії, використання кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжка імуносупресія, високий індекс маси тіла, серед інших, можуть виступати у ролі декількох з багатьох факторів ризику розвинення цієї хвороби. Признаками остеохондрозу є скутість суглобів, ломота та біль (особливо в стегнах, колінах та плечах) та утруднення при ходьбі. Якщо ви помітили будь які з цих симптомів – повідоміть свого лікаря.

Проблеми кісток (іноді що призводять до тріщин) можуть також виникати у зв'язку з пошкодженням причиненим клітинам ниркового каналця (дивіться пункт 4 *можливі побочні ефекти*).

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

- **Поспілкуйтесь з лікарем, якщо Ви маєте попередні печінкові захворювання, включаючи гепатит.** Пацієнти з хворобами печінки включаючи хронічний гепатит В або С, котрі лікуються антиретровірусними препаратами, мають підвищений ризик виникнення тяжких та потенційно смертельних печінкових ускладнень. Якщо ви хворі на гепатит В, Ваш лікар обережно підбере найкраще лікування для Вас. Якщо Ви раніше мали захворювання печінки, або хронічну інфекцію гепатиту В, ваш лікар може проводити аналізи крові щоб слідкувати за роботою Вашої печінки.
- **Очікуйте інфекцій.** Якщо ви маєте прогресуючу ВІЛ інфекцію (СНІД) та отримали інфекцію, Ви можете проявляти симптоми інфекції та запального процесу або погіршення симптомів існуючої інфекції, як тільки лікування таблетками тенофовіру дизопроксилу фумарату розпочнеться. Ці симптоми можуть ідентифікувати те, що посилена імунна система Вашого організму бореться з інфекцією. Очікуйте та намагайтеся знайти признаки запального процесу або інфекції незадовго після того як Ви почали приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату. Якщо ви помітите признаки запального процесу або інфекції, **відразу повідомте свого лікаря.**
В додаток до оппортуністичних інфекцій, аутоімунні розлади (стан у якому імунна система атакує здорові тканини організму) також можуть виникнути після того як Ви почнете приймати ліки проти ВІЛ інфекції. Аутоімунні розлади можуть виникнути багато місяців після початку лікування. Якщо Ви помітили будь-які симптоми інфекції або інші симптоми як-то слабкість у м'язах, слабкість яка починається в руках та ногах та пересувається в сторону тулуба, пальпації, тремор або гіперактивність, будь ласка негайно повідоміть свого лікаря щоб шукати необхідне лікування.
- **Поспілкуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом якщо Ви старші за 65 років.** Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату не були дослідженні на пацієнтах старших за 65 років. Якщо ви старші цього віку та Вам прописані таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, Ваш лікар буде слідкувати за Вами дуже ретельно.

Діти та підлітки

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату **придатні** для:

- **ВІЛ-1 інфікованих підлітків віком від 12 до 18 років, вагою від 35 кілограм, які вже проходили лікування іншими ліками проти ВІЛ, котрі більш не повністю ефективні у зв'язку з розвитком несприйнятливості, або викликаними побічними ефектами.**
- **ВГВ інфіковані підлітки віком від 12 до 18 років, вагою від 35 кілограм.**

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату не придатні для наступних груп:

- **ВІЛ-1 інфіковані діти до 12 років**
- **ВГВ інфіковані діти до 12 років**

З питань дозування дивіться пункт 3, як *приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату*

Інші медичні засоби та таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату

Повідоміть свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, недавно приймали або можете приймати у майбутньому будь які інші медичні засоби.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

- Не припиняйте прийом будь-яких медичних засобів проти ВІЛ, прописаних Вашим лікарем, коли ви розпочнете прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату, якщо ви маєте обидві інфекції ВГВ і ВІЛ.
- Не приймайте таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, якщо ви вже приймаєте інші медичні засоби які містять тенофовіру дизопроксилу фумарат. Не приймайте таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату разом із медичними засобами які містять адефовіру дипівоксил (засіб який використовують для лікування хронічного гепатиту В)
- **Дуже важливо повідомити свого лікаря, якщо ви приймаєте інші ліки які можуть пошкодити Ваші нирки.**

Це включає в себе:

- аміноглікозиди, пентамідин, або ванкоміцин (проти бактеріальних інфекцій)
- амфотеріцин В (проти грибкових інфекцій)
- фоскарнет, ганцикловір, орцидофовір, (проти вірусних інфекцій)
- інтерлеукін-2 (для лікування раку)
- адефовір діпівоксил (проти ВГВ)
- такролімус (для пригнічення імунної системи)
- Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП, які позбавляють від кісного або м'язового болю).

Інші медичні засоби які містять диданозин (проти ВІЛ інфекції): Прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату разом з іншими антивірусними медичними засобами які містять диданозин, може підвищити рівень диданозину у Вашій крові, та зменшити чисельність CD4 клітин. Рідко запалення підшлункової залози та лактацидоз (поступ молочної кислоти у кров), які іноді можуть викликати смерть, були повідомлені траплятися коли медичні засоби що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат та диданозин приймалися разом. Ваш лікар ретельно звісить та вибере, чи лікувати Вас комбінацією тенофовіру та диданозину.

- **Також важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви приймаєте ледіпасвір/софосбувір для лікування гепатиту С.**

Взаємодія таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею та напоями

Приймайте таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату разом з їжею (наприклад стравою або снеком).

Вагітність та годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте що можете бути вагітними або плануєте завагітніти, спитайте поради у свого лікаря перед тим як приймати цей медичний засіб.

- **Ви не повинні приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату протягом вагітності**, якщо Ви не узгодили це зі своїм лікарем. Хоча існує обмежена клінічна статистика використання таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату вагітними жінками, їх зазвичай не використовують, тільки у разі абсолютної необхідності.
- **Намагайтеся уникнути вагітності** протягом лікування таблетками тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Ви повинні використовувати ефективний метод контрацепції задля уникнення вагітності.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ

УПОВНОВАЖЕНИЙ

[Підпис]

- **Якщо Ви завагітніли, або плануєте завагітніти, запитайте свого лікаря о можливих перевагах та ризиках антиретровірусної терапії для Вас та Вашої дитини.**
- **Якщо Ви прийняли таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату під час вагітності, Ваш лікар може вимагати планові аналізи крові та інші діагностичні тести задля спостереження за розвитком Вашої дитини. Для дітей, чії матері приймали медичні засоби як таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату (НІЗТ) протягом вагітності, позитивні сторони захисту проти вірусу переважали ризик побічних ефектів.**
- **Не годуйте груддю протягом лікування таблетками тенофовіру дизопроксилу фумаратом.** Тому що діюча речовина у цих ліках потрапляє у грудне молоко.
- **Якщо Ви жінка хвора на ВІЛ або ВГВ – не годуйте груддю, щоб уникнути передачі вірусу дитині разом із грудним молоком.**

Керування автотранспортом або іншими механізмами.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату можуть викликати запаморочення. Якщо Ви відчуваєте запаморочення приймаючи таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, не сідайте за кермо автомобіля або велосипеда та не використовуйте будь які інструменти або механізми.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату містять лактозу.

Повідоміть Вашого лікаря перед прийомом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату якщо ви маєте непереносимість лактози або непереносимість будь яких інших сахарів.

3. Як приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату

Завжди приймайте ліки саме так, як Ваш лікар або фармацевт сказав Вам це робити. Консультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом якщо ви маєте сумніви.

Рекомендована доза:

- **Дорослі:** 1 таблетка кожен день з їжею (наприклад стравою або снеком)
- **Підлітки віком від 12 до 18, вагою більше 35 кілограм:** : 1 таблетка кожен день з їжею (наприклад стравою або снеком)

Якщо Вам особливо трудно ковтати, Ви можете використати кінчик ложки щоб роздавити таблетку. Потім змішати порошок з, приблизно, 100 мл (пів стакана) води, апельсинового соку або вишневого соку та негайно випейте.

- **Завжди приймайте дозу рекомендовану Вашим лікарем.** Це необхідно, щоб забезпечити, що Ваші ліки повністю ефективні, та зменшити ризик розвитку несприйнятливості до лікування. Не змінюйте дозу за винятком випадків коли Ваш лікар говорить Вам це зробити.
- **Якщо ви доросла людина і маєте проблеми з нирками,** Ваш лікар може радити Вам приймати таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату менш частіше.
- **Якщо ви хворі на ВГВ** Ваш лікар може пропонувати Вам тест на ВІЛ, щоб дізнатися, чи є ви разом хворими на ВГВ і ВІЛ.

Звертайтеся до вкладишів з інформацією для пацієнта к іншим антиретровірусним засобам за інструкцією прийняття інших медикаментів.

Якщо Ви прийняли більше таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату ніж було потрібно

Якщо Ви випадково прийняли забагато таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату, Ви можете бути у стані більшого ризику перенесення можливих побічних ефектів від цих лік (дивіться пункт 4, можливі побічні дії). Зверніться до свого лікаря або

ПЕРЕКЛАД ВІКОНАВ
ПОПОВНОВАЖНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

найближчого відділення невідкладної допомоги за порадою. Тримайте упаковку таблеток поряд з собою, щоб мати можливість легко описати що саме ви прийняли.

Якщо ви забули прийняти таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату

Важливо звернути увагу, як Ви пропустили дозу таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату. Якщо ви пропустили дозу, вилічіть як який час потому Вам слід було її приймати.

- **Якщо це менше ніж 12 годин після того як її зазвичай приймають, прийміть її** якнайшвидше; наступну дозу приймайте у звичайний час.
- **Якщо це більше ніж 12 годин після того, як Ви повинні були її прийняти, не** беріть до уваги пропущену дозу. Почекайте, та прийміть наступну дозу у звичайний час. Не приймайте подвійну дозу щоб компенсувати забуту таблетку.

Якщо Вас знудило менш ніж за 1 годину після прийому таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, прийміть ще одну таблетку. Вам не потрібно приймати ще одну таблетку, якщо Вас знудило після більш ніж 1 години після прийому таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Якщо Ви припинили прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Не припиняйте прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату без ради свого лікаря. Припинення лікування таблетками тенофовіру дизопроксилу фумарату може знизити ефективність лікування рекомендованого Вашим лікарем.

Якщо ви хворі або на гепатит В або ВІЛ та гепатит В разом (ко-інфекція), дуже важливо не припиняти лікування таблетками тенофовіру дизопроксилу фумарату не запитавши свого лікаря. Деякі пацієнти мали аналізи або симптоми які підтверджують що їхній гепатит погіршився після припинення прийому таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату. Від Вас можуть потребувати проходження аналізів крові протягом декількох місяців після припинення лікування. Деяким пацієнтів з прогресуючими хворобами, або цирозом, припинення лікування не рекомендоване, тому що може призвести до погіршення гепатиту.

- **Поговоріть зі своїм лікарем перед тим як Ви припиняєте прийом таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату з будь якої причини, зокрема якщо ви маєте** будь які побічні дії або інше захворювання.
- **Негайно повідоміть свого лікаря про нові або незвичайні симптоми після того як Ви припинили лікування, зокрема симптоми які Ви пов'язуєте з інфекцією** гепатиту В.
- **Зверніться до лікаря перед тим як знов розпочати прийом таблеток тенофовіру** дизопроксилу фумарату.

Якщо Ви маєте будь які подальші питання стосовно використання цих ліків, запитайте свого лікаря або фармацевта.

4.Можливі побічні реакції.

Під час ВІЛ терапії може відбуватися підвищення ваги та підвищення рівню ліпідів крові та глюкози. Це частково пов'язане з відновленням здоров'я та ритму життєдіяльності, і в випадку ліпідів крові – іноді з самими ліками проти ВІЛ. Ваш лікар проведе тести щоб встановити ці зміни.

Як і всі ліки, ці ліки можуть спричиняти побічні ефекти, хоча не кожен може їх отримати.

Можливі серйозні побічні реакції – повідомте свого лікаря негайно

- **Лактоцидоз** (зайва молочна кислота у крові) трапляється **рідко** (у 1 з 1000 пацієнтів) але серйозні побічні ефекти можуть бути смертельними. Данні побічні ефекти можуть бути признаками лактоцидозу:

- глибоке, прискорене дихання
- сонливість
- нудота, блювота та біль у шлунку
- якщо Ви думаєте, що у Вас може бути **лактоцидоз**, негайно зверніться до свого лікаря.

Інші можливі серйозні побічні реакції

Наступні побічні дії непоширені (у 1 із 100 пацієнтів):

- **біль у шлунку (кишках)** викликана запаленням підшлункової
- пошкодження клітин ниркового каналця

Наступні побічні дії рідкі (у 1 із 1000 пацієнтів):

- Запалення нирок, **рясне сечовивипускання та почуття спраги**.
- **Зміни у Вашій сечі та болі у спині** викликані проблемами з нирками, ниркова недостатність включно.
- Розм'якшення кісток (супроводжене **кістковим болем** та іноді з результатом перелому), яке може виникнути у зв'язку з пошкодженням клітин ниркового каналця.

- **Жирова інфільтрація печінки**

Якщо Вам здається, що Ви можете мати будь-яку з цих серйозних побічних дій, то зверніться до свого лікаря

Найбільш частіші побічні дії

Наступні побічні дії **дуже часті** (якнайменш 10 з 100 пацієнтів):

- Діарея, блювота, нудота, запаморочення, сип, почуття слабкості

Тести також відзначають:

- Зниження фосфату в крові

Інші можливі побічні реакції:

Наступні побічні дії **часті** (до 10 зі 100 пацієнтів)

- Головний біль, біль у шлунку, почуття втоми, здуття, кишкові гази.

Тести також відзначають:

- проблеми з печінкою

Наступні побічні ефекти **нечасті** (до 1 із 100 пацієнтів)

- розрив м'язів, біль у м'язах, слабкість

Тести також відзначають:

- Зниження рівню калію в організмі
- Підвищення креатиніну у крові
- Проблеми з підшлунковою залозою

Розриви м'язів, розм'якшення кісток (що супроводжується болем у кістках та іноді може стати причиною утворення тріщин) біль у м'язах, слабкість м'язів та зниження рівню калію або фосфату в крові може з'явитися в зв'язку з пошкодженням нанесеним клітин ниркового каналця.

Наступні побічні реакції **рідкісні** (до 1 із 1000 пацієнтів)

- Біль у шлунку (кишечнику) викликаний запаленням печінки
- набряк обличчя, губ, язика або горла

Повідомлення про побічні реакції

- Якщо ви маєте будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це включає в себе також будь-які можливі побічні реакції не вказані в цьому вкладиші.

5. Як зберігати таблетки Тенофовіру дизопроксилу фумарату

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ

УПОВНОВАЖЕНИЙ

ПРЕДСТАВНИК

Не зберігати у при температурі більше за 30°C. Зберігати в оригінальній упаковці.

Не використовуйте ці ліки після прострочення терміну придатності, який вказаний на упаковці після {Exp.}. Термін придатності відповідає останньому дню місяця.

Зберігайте у недоступному для дітей місці

Не викидайте ліки у систему зливу водопроводу, або у домашнє сміття. Спитайте свого фармацевта, як правильно позбавитись ліків якщо вони Вам більше не потрібні. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки, та інша інформація.

Що містять у собі таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату

- **Активна речовина** - тенофовір. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300мг тенофовіру дизопроксилу фумарату (що еквівалентно 245 мг тенафовіру дизопроксилу).
- **Інші інгредієнти** – лактози моногідрат, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, що складають ядро таблетки, та гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид, триацетин, FD&C Blue # 2 / Indigo Carmine AL та FD&C Blue # 2 / Carmine Aluminum Lake, що входять до складу оболонки. Див. розділ 2 - «таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату містять лактозу».

Як виглядають таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату, та вміст упаковки

Синього кольору овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «LA16» з однієї сторони і гладкі з іншої сторони.

Таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату випускаються у флаконах, що містять 30 таблеток.

По 30 таблеток у білому непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності об'ємом 60 см³, закритому плівкою з поліестру та кришкою 33 мм, що має захист від дітей. В кожний флакон разом з таблетками вкладено 1 циліндр з 1г силікагелю.

Власник реєстраційного посвідчення та виробник

Власник реєстраційного посвідчення:

Лаурус Лабс Лімітед,

2-й поверх, Сірен Чемберс, Роуд №7

Банджара Хіллс, Хайдерабад, Телангана – 500034.

Індія.

Виробник:

Лаурус Лабс Лімітед, (Юніт-2),

Плот №: 19, 20 & 21, Західний Сектор, АПСЕЗ,

Ачутапурам Мандал,

Вісакхапатнам Дістрікт, 531011,

Андра Прадеш, Індія.

Цей вкладаш останній раз переглядався 06/2017.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК