

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (*tenofovir disoproxil*) (под формата на фумарат), съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат, или 136 mg тенофовир (*tenofovir*).

Помощно/и вещество/а:

Всяка таблетка съдържа 153,33 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлосини филмирани таблетки с бадемвидна форма, с вдлъбнати релефни означения “GILEAD” и “4331” от едната страна, а на другата - “300”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекция с HIV-1: Viread, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, е показан за лечение на възрастни над 18-годишна възраст, инфектирани с HIV-1.

Демонстрираната полза от лечението с Viread при инфекция с HIV-1 се базира на резултатите от проучване при пациенти без предварително лечение, вкл. пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml) и проучвания, при които Viread е бил прибавен към постоянна основна терапия (главно тройна терапия) при пациенти с предварителна антиретровирусна терапия, при които се проявява ранен вирусологичен неуспех (< 10 000 копия/ml, като повечето пациенти са имали < 5 000 копия/ml).

Изборът на Viread за лечение на пациенти с инфекция с HIV-1 и с предварителна антиретровирусна терапия трябва да се базира на индивидуалните резултати от тестовете за вирусна резистентност и/или на предишните прилагани лечения.

Инфекция с хепатит В: Viread е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с компенсирано чернодробно заболяване, с доказана активна вирусна репликация, постоянно повишени серумни нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) и хистологично доказани данни за активно възпаление и/или фиброза.

Това показание се базира на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор основно при възрастни пациенти, без предварително лечение с нуклеозиди, с HBeAg положителен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В с компенсирана чернодробна функция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции и/или лечението на хроничен хепатит В.

По изключение, при пациенти със затруднения в гълтането, Viread може да се приложи след разтваряне на таблетката в поне 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

Възрастни: Препоръчителната доза за лечение на HIV или лечение на хроничен хепатит В е 245 mg (една таблетка), приета веднъж дневно перорално с храна.

Хроничен хепатит В: Не е известно каква е оптималната продължителност на лечението. Прекратяването на лечението може да се обмисли както следва:

- при HBeAg положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 6-12 месеца след като се потвърди HBe сероконверсия (изчезване на HBeAg и на HBV ДНК с установяване на анти-HBe) или до HBs сероконверсия или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението серумните нива на ALT и HBV ДНК трябва да се следят редовно, за да се открие късен вирусологичен рецидив.
- при HBeAg отрицателни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

Педиатрични пациенти: Не се препоръчва употребата на Viread при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст: Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност: Тенофовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и експозицията на тенофовир се повишава при пациенти с бъбречна дисфункция. Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) и дългосрочните данни за безопасност не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min). Затова при пациенти с бъбречно увреждане тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се прилага само, ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се препоръчва адаптиране на дозовия интервал.

Леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min): Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят еднократното дневно прилагане на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min): Препоръките за прилагане на 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) на всеки 48 часа се базират на моделиране на данни за фармакокинетиката на единична доза при неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV индивиди с различни степени на бъбречно увреждане, вкл. краен стадий на бъбречна недостатъчност, изискващ хемодиализа, но не са потвърдени от клинични проучвания. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа: Не може да се прилага адекватно адаптиране на дозата поради липса на таблетки със съответната концентрация, затова не се препоръчва употребата при тази група пациенти. При липса на алтернативно лечение може да се прилагат удължени дозови интервали както следва:

Тежко бъбречно увреждане: 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) може да се прилага на всеки 72-96 часа (прилагане два пъти седмично).

Пациенти на хемодиализа: 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) може да се прилага на всеки 7 дни след приключване на хемодиализната сесия*.

Тези адаптации на дозата не са потвърдени от клинични проучвания. Симулации предполагат, че удълженият дозов интервал не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Затова трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението, както и бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

* Общо, дозировката е веднъж седмично, предполагайки три сесии хемодиализа на седмица, всеки с продължителност около 4 часа или след 12 часа кумулативна хемодиализа.

Не може да се дадат препоръки за дозировка при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа.

Чернодробно увреждане: Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ако лечението с Viread бъде прекратено при пациенти с хроничен хепатит В със или без коинфекция с HIV, тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за доказателства за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо: Тенофовир дизопроксил фумарат не е проучван при пациенти на възраст под 18 години или при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. по-долу).

На всички инфектирани с HBV пациенти трябва да се предлага изследване на антитела за HIV преди започване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. по-долу *Коинфекция с HIV-1 и хепатит В*).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че няма доказателства тенофовир дизопроксил фумарат да предпазва от предаване на HIV или HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължат да се вземат подходящи предпазни мерки.

Viread съдържа лактоза монохидрат. Следователно, пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти:

- Viread не трябва да се прилага с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат (Truvada или Atripla).
- Също така, Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.
- Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин не се препоръчва. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции (вж. точка 4.5). Описани са редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин,

приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил фумарат, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV-1.

Тройна терапия с нуклеозиди/нуклеотиди: Има съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий при пациенти с HIV, когато тенофовир дизопроксил фумарат е комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, приложени веднъж дневно.

Бъбречна функция: Тенофовир се елиминира предимно от бъбреците. Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишено ниво на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi) при прилагане на тенофовир дизопроксил фумарат в клиничната практика (вж. точка 4.8).

Безопасността на тенофовир по отношение на бъбреците е проучена в много малка степен при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min).

Препоръчва се изчисляване на креатининовия клирънс при всички пациенти преди започване на терапията с тенофовир дизопроксил фумарат и също така следене на бъбречната функция (креатининов клирънс и серумни фосфати) на всеки четири седмици през първата година от лечението и след това – на всеки три месеца. При пациенти с риск от бъбречно увреждане, включително пациенти, които в миналото са имали бъбречни събития, докато са приемали адефовир дипивоксил, трябва да се обмисли по-често следене на бъбречната функция.

Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително пациенти на хемодиализа: Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва, само ако се приема, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове. Не се препоръчва употребата на тенофовир при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). При липса на алтернативно лечение дозовият интервал трябва да се адаптира и бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ако серумните фосфати са < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатининовият клирънс е намален до < 50 ml/min при пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Също така, при пациенти с намален креатининов клирънс до < 50 ml/min или намалени нива на серумните фосфати до < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с тенофовир дизопроксил фумарат.

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил фумарат едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт (напр. аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2). Ако едновременното прилагане на тенофовир дизопроксил фумарат с нефротоксично средство е неизбежно, бъбречната функция трябва да бъде следена седмично.

Тенофовир дизопроксил фумарат не е оценен клинично при пациенти, получаващи лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортните протеини човешки транспортер на органични аниони (hOAT – *human organic anion transporter*) 1 и 3 или MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*) (напр. цидофовир – лекарствен продукт с доказана нефротоксичност). Тези бъбречни транспортни протеини може да са отговорни за тубулната секреция и частично – за бъбречното елиминиране на тенофовир и цидофовир. Следователно, фармакокинетиката на тези лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, включващ транспортните протеини hOAT 1 и 3 или MRP 4, може да бъде променена ако бъдат прилагани едновременно. Не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти, които се секретират по същия бъбречен механизъм, освен ако е

несъмнено необходимо, а ако такова приложение е неизбежно, бъбречната функция трябва да бъде следена седмично (вж. точка 4.5).

Ефекти върху костите: При 144-седмично контролирано клинично проучване при инфектирани с HIV пациенти, сравняващо тенофовир дизопроксил фумарат със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при пациенти без предварителна антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на костната минерална плътност на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи. Понижението на костната минерална плътност на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери след 144 седмици в сравнение с изходните е било значително по-голямо в групата с тенофовир дизопроксил фумарат. В същата група понижението на костната минерална плътност на бедрената кост е било значително по-голямо до 96 седмици. Въпреки това след 144 седмици не е имало повишен риск за фрактури или доказателства за клинично значими костните аномалии.

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) могат да са свързани с проксимална бъбречна тубулопатия (вж. точка 4.8). Ако се подозират костни аномалии трябва да се предприемат подходящи консултации.

Чернодробно заболяване: Безопасността на тенофовир при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е в процес на проучване. Към настоящия момент ефикасността при тази популация пациенти не е напълно оценена.

Няма налични данни за безопасност и ефикасност при пациенти с чернодробна трансплантация.

Обостряне на хепатита:

Кризи по време на лечението: Спонтанните обостряния на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусната терапия, е възможно повишаване на серумните нива на ALT при някои пациенти, докато серумните нива на HBV ДНК спадат (вж. точка 4.8). Сред лекуваните с тенофовир пациенти обостряния по време на лечението обикновено са настъпвали след 4-8 седмици от терапията. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на серумните нива на ALT обикновено не се съпровожда с повишаване на серумните концентрации на билирубин или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след обостряне на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

Кризи след прекратяване на лечението: Има съобщения и за остри екзацербации на хепатит при пациенти, които са прекратили терапията на хепатит В. Обострянията след лечението обикновено са свързани с повишаване на нивата на HBV ДНК, и изглежда, че в повечето случаи се самоограничават. Има, обаче, съобщения за тежки обостряния, включително смъртни случаи. Чернодробната функция трябва да се следи през определени интервали от време, както с клинични, така и с лабораторни показатели за поне 6 месеца след прекратяване на терапията на хепатит В. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянията на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

Чернодробните обостряния са особено сериозни и понякога фатални при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Коинфекция с хепатит С или D: Няма данни за ефикасността на тенофовир при пациенти, коинфектирани с вирусите на хепатит С или D.

Коинфекция с HIV-1 и хепатит В: Поради риска от развитие на резистентност на HIV тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се използва само като част от подходяща комбинирана антиретровирусна лечебна схема при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV. Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен

хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението. Трябва, обаче, да се отбележи, че повишаването на нивата на ALT може да е част от клирънса на HBV по време на терапията с тенофовир, вижте по-горе *Обостряне на хепатита*.

Лактатна ацидоза: Има съобщения за лактатна ацидоза, обикновено свързана с чернодробна стеатоза, при прилагане на нуклеозидни аналози. Предклиничните и клинични данни предполагат, че рискът от развитие на лактатна ацидоза - груповоспецифичен ефект на нуклеозидните аналози, за тенофовир дизопроксил фумарат е нисък. Въпреки това този риск не може да бъде изключен, тъй като тенофовир е структурно сходен с нуклеозидните аналози. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени храносмилателни симптоми (гадене, повръщане и абдоминална болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост). Лактатната ацидоза има висока смъртност и може да е свързана с панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Като цяло, случаите на лактатна ацидоза са наблюдавани след няколко или повече месеци на лечение.

В случаите на проява на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресираща хепатомегалия или бързо повишаване на нивата на аминотрансферазите е необходимо прекратяване на лечението с нуклеозидни аналози.

Необходимо е внимание при прилагане на нуклеозидни аналози при всеки пациент (и особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване или чернодробна стеатоза (вкл. прием на някои лекарствени продукти и алкохол). Пациенти, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, може да представляват особен риск.

Състоянието на пациентите с повишен риск трябва да се следи внимателно.

Липодистрофия (липоатрофия/липоматоза): При инфектирани с HIV пациенти комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия). За сега не са известни дългосрочните последици от този процес. Познаването на механизма е непълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. По-висок риск за липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като старческа възраст и фактори, свързани с лекарства, като голяма продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните с това метаболитни нарушения. При клиничния преглед трябва да се оценят физичните признаци за преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обърща внимание на изследване стойностите на серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. Липидните нарушения трябва да се лекуват подходящо (вж. точка 4.8).

Тенофовир е структурно сходен на нуклеозидните аналози, следователно не може да бъде изключен рискът от липодистрофия. Въпреки това данните от 144-седмично клинично проучване при инфектирани с HIV пациенти без предварителна антиретровирусна терапия показват, че рискът от липодистрофия е по-нисък при тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение със ставудин, когато се прилагат с ламивудин и ефавиренц.

Митохондриална дисфункция: Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози водят до увреждане на митохондриите в различна степен. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози. Описаните основни нежелани ефекти включват хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези промени често са преходни. Има съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението).

Понастоящем не е известно дали тези неврологични нарушения са преходни или постоянни. При всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози, дори при HIV отрицателни, трябва да се проследяват клиничните и лабораторни показатели и ако са налице съответните признаци или симптоми трябва да се направят пълни изследвания за евентуална митохондриална дисфункция. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация: При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

На база резултатите от *in vitro* проучвания и известните пътища на елиминиране на тенофовир, възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия на тенофовир с други лекарствени продукти е малка.

Не се препоръчва едновременно приложение:

Viread не трябва да се прилага с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат (Truvada или Atripla).

Също така, Viread не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин: Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти с бъбречна елиминация: Тъй като тенофовир се елиминира основно от бъбреците, едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция от транспортните протеини hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (напр. цидофовир), може да повишат серумните концентрации на тенофовир и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил фумарат едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Имайки предвид, че такролимус може да повлияе бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене при едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил фумарат.

Други взаимодействия:

Взаимодействия между тенофовир дизопроксил фумарат и протеазни инхибитори и други антиретровирусни средства, освен протеазни инхибитори, са изброени в Таблица 1 по-долу (увеличаването е отбелязано с “↑”, намаляването с “↓”, липсата на промяна с “↔”, два пъти дневно с “b.i.d.” и един път дневно с “q.d.”).

Таблица 1: Взаимодействия между тенофовир дизопроксил фумарат и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области (доза в mg)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна, в проценти, на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Лопинавир/ритонавир: Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на лопинавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Дарунавир Без значим ефект върху фармакокинетичните параметри на дарунавир/ритонавир. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир вкл. бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).

НИОТ		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин води до 40-60 % повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Описани са редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза на 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил фумарат, е свързана със съобщения за по-висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV-1.	Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин (вж. точка 4.4).
Адефовир дипивоксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Тенофовир дизопроксил фумарат не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).
Ентекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с ентекавир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат с емтрицитабин, ламивудин, индинавир, ефавиренц, нелфинавир, саквинавир (потенциран ритонавир), метадон, рибавирин, рифампицин, такролимус, или хормоналните контрацептивни средства норгестимат/етинил естрадиол.

Тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се приема с храна, тъй като тя увеличава бионаличността на тенофовир (вж. точка 5.2).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Клиничните данни за случаи на бременност с експозиция на тенофовир дизопроксил фумарат са ограничени.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие на тенофовир дизопроксил фумарат върху бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Имайки предвид, че потенциалните рискове за развиващия се човешки плод са неизвестни, прилагането на тенофовир дизопроксил фумарат при жени с детероден потенциал трябва да бъде съпроводено от използването на ефективна контрацепция.

Кърмене

Проучвания при животни са показвали, че тенофовир се екскретира с млякото. Не е известно дали тенофовир се екскретира в човешката кърма. Затова се препоръчва майки, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат, да не кърмят децата си.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с HIV и HBV жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаването на HIV и HBV на кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай пациентите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение както с емтрицитабин, така и с тенофовир дизопроксил фумарат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

HIV-1: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания е базирана на опита от две проучвания върху 653 пациенти с предварително лечение, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат (n = 443) или плацебо (n = 210) в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в продължение на 24 седмици, както и на двойно-сляпо контролирано сравнително проучване, при което 600 пациенти без предварително лечение са били лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) (n = 299) или ставудин (n = 301) в комбинация с ламивудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици.

При около една трета от пациентите след лечение с тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с други антиретровирусни средства може да се очакват нежелани реакции. Обикновено тези реакции са леки до умерени стомашно-чревни прояви.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органични класове и абсолютна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$) или чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Вижте също *Постмаркетингов опит* по-долу.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: хипофосфатемия

Нарушения на нервната система:

Много чести: замаяност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: диария, повръщане, гадене

Чести: флатуленция

Около 1 % от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил фумарат, са прекратили лечението поради стомашно-чревни прояви.

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишаване на интраабдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мастна тъкан ("бизонска гърбица").

При 144-седмично контролирано клинично проучване, сравняващо тенофовир дизопроксил фумарат със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при пациенти без предварителна антиретровирусна терапия, е наблюдавана значително по-рядко липодистрофия при тези от тях, получавали тенофовир дизопроксил, в сравнение с лекуваните със ставудин. Средното повишаване на триглицеридите на гладно и на общия холестерол е било значително по-малко при групата с тенофовир дизопроксил фумарат спрямо сравнителната група.

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Хепатит В: Оценката на нежеланите реакции по данни от клинични проучвания е базирана на опита от две двойно-слепи контролирани сравнителни проучвания, при които 641 пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване са лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) дневно (n = 426) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно (n = 215) в продължение на 48 седмици.

По-долу са изброени нежеланите реакции с подозирана (поне възможна) връзка с лечението, подредени по системно-органи класове и честота. Честотите им се определят като чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Вижте също *Постмаркетингов опит* по-долу.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: диария, повръщане, болка в корема, гадене, усещане за разтягане на корема, флатуленция

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: повишаване на ALT

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Обостряния по време на лечението: При проучвания с пациенти без предварително лечение с нуклеозиди, повишения на ALT по време на лечението > 10 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти над изходните са наблюдавани при 2,6 % от пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат срещу 1,9 % от пациентите на лечение с адефовир дипивоксил. Сред пациентите на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат повишенията на ALT по време на лечението са имали медиана на времето до поява 8 седмици, отзвучали са при продължаващо лечение и в повечето случаи са свързани с намаляване на вирусно натоварване $\geq 2 \log_{10}$ копия/ml, което е предхождало или е било едновременно с повишаването на ALT. Препоръчва се периодично следене на чернодробната функция по време на лечението.

Постмаркетингов опит: Освен съобщенията за нежелани реакции от клиничните проучвания, следните възможни нежелани реакции също са били установени по време на постмаркетинговото наблюдение за безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат. По честота се определят като редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$),

включително изолирани съобщения. Не може да бъде направена оценка на честотата им, тъй като тези събития са съобщавани доброволно от популация с неизвестен размер.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Редки: лактатна ацидоза

С неизвестна честота: хипокалиемия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: диспнея

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: повишени нива на трансаминазите

Много редки: хепатит

С неизвестна честота: чернодробна стеатоза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

С неизвестна честота: рабдомиолиза, остеомаляция (проявяваща се с болки в костите и нечесто предразполагаща към фрактури), мускулна слабост, миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Редки: остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, проксимална бъбречна тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi), повишен креатинин

Много редки: остра тубулна некроза

С неизвестна честота: нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит), нефрогенен безвкусен диабет

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много редки: астения

Следните нежелани реакции, изброени по системно-органични класове, могат да се проявят като последици от проксималната бъбречна тубулопатия: рабдомиолиза, остеомаляция (проявяваща се с болки в костите и нечесто предразполагаща към фрактури), хипокалиемия, мускулна слабост, миопатия и хипофосфатемия. Счита се, че тези събития нямат причинно-следствена връзка с лечението с тенофовир дизопростил фумарат при липса на проксимална бъбречна тубулопатия.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точки 4.8 и 5.3), и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Тенофовир може да се отстрани чрез хемодиализа; медианният хемодиализен клирънс на тенофовир е 134 ml/min. Не е проучвано елиминирането на тенофовир чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF07

Механизъм на действие: Тенофовир дизопроксил фумарат представлява фумаратна сол на тенофовир дизопроксил *prodrug*. Тенофовир дизопроксил се абсорбира и конвертира до активната съставка тенофовир, която е нуклеозид монофосфатен (нуклеотиден) аналог. В следствие тенофовир се конвертира в активния метаболит тенофовир дифосфат, който задължително прекъсва веригата чрез постоянно експресирани клетъчни ензими. Тенофовир дифосфат има вътреклетъчен полуживот от 10 часа в активираните мононуклеарни клетки в периферната кръв (МКПК) и 50 часа в тези в покой. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и полимеразата на HBV чрез директно конкуриране за свързване с естествения дезоксирибонуклеотиден субстрат и чрез прекъсване на ДНК веригата след инкорпориране в нея. Тенофовир представлява слаб инхибитор на клетъчните полимерази α , β и γ . При концентрации до 300 $\mu\text{mol/l}$ тенофовир не е показал ефект върху синтезата на митохондриална ДНК или на млечна киселина при *in vitro* тестове.

Данни, отнасящи се до HIV:

Антивирусна активност срещу HIV in vitro: Концентрацията на тенофовир, необходима за 50 % инхибиране (EC_{50}) на лабораторни щамове на дивия тип HIV-1_{IIIB} е 1-6 $\mu\text{mol/l}$ в линии на лимфоидни клетки и 1,1 $\mu\text{mol/l}$ срещу първични изолати на HIV-1 подтип В в МКПК. Също така, тенофовир е активен срещу HIV-1 подтипове А, С, D, E, F, G и О и срещу HIV_{BaL} в първични моноцити/макрофаги. *In vitro* тенофовир демонстрира активност срещу HIV-2 с EC_{50} 4,9 $\mu\text{mol/l}$ в МТ-4 клетки.

Резистентност: *In vitro* и при някои пациенти (вж. *Клинични резултати*) са селектирани щамове на HIV-1 с намалена чувствителност към тенофовир и K65R мутации на обратната транскриптаза. Тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се избягва при пациенти с предварителна антиретровирусно лечение с щамове, носещи K65R мутация (вж. точка 4.4).

Клинични проучвания при пациенти с предварително лечение са оценявали анти-HIV активността на тенофовир дизопроксил в доза 245 mg (под формата на фумарат) срещу резистентни на нуклеозидни инхибитори щамове на HIV-1. Резултатите са показали, че пациентите с HIV, експресиращ 3 или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (TAMs – *thymidine-analogue associated mutations*), включващи или M41L или L210W мутацията на обратната транскриптаза, са показали намален отговор към терапията с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат).

Клинични резултати: Ефектите на тенофовир дизопроксил фумарат при инфектирани с HIV-1 възрастни с предварително лечение и при такива без предварително лечение са демонстрирани в проучвания с продължителност 48 седмици при инфектирани с HIV-1 възрастни с предварително лечение.

При проучването GS-99-907, 550 пациенти с предварително лечение са били лекувани с плацебо или с 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) в продължение на 24 седмици. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 427 клетки/ mm^3 , средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било 3,4 \log_{10} копия/ml (78 % от пациентите са имали вирусно натоварване < 5 000 копия/ml) и средната продължителност на предварителното лечение на HIV е била 5,4 години. Изходният генотипен анализ на HIV изолатите от 253 пациенти е показал, че 94 % от пациентите са имали HIV-1 мутации на резистентност, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, 58 % са имали мутации, свързани с протеазните инхибитори, и 48 % са имали мутации, свързани с не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

При достигане на 24-тата седмица средната промяна на плазмените нива на HIV-1 РНК (\log_{10}) в сравнение с изходните, измерена според времето (DAVG₂₄), е била $-0,03 \log_{10}$ копия/ml и $-0,61 \log_{10}$ копия/ml за пациентите от групите на плацебо и на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) ($p < 0,0001$). Статистически значителна разлика в полза на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) е наблюдавана в средната промяна на броя на CD4 клетките в сравнение с изходния при достигане на 24-тата седмица, измерена според времето (DAVG₂₄), (+13 клетки/mm³ за тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) срещу -11 клетки/mm³ за плацебо, $p = 0,0008$). Постигнатият чрез тенофовир дизопроксил фумарат антивирусен отговор е бил траен до 48-ата седмица (DAVG₄₈ е бил $-0,57 \log_{10}$ копия/ml, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 или 50 копия/ml е бил съответно 41 % и 18 %). При осем (2 %) от пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат), се е развила K65R мутация в рамките на първите 48 седмици.

144-седмичната, двойно-сляпа активно контролирана фаза на проучването GS-99-903 е дала оценка на ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) в сравнение със ставудин, при комбинация с ламивудин и ефавиренц при инфектирани с HIV-1 пациенти без предварително антиретровирусно лечение. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 279 клетки/mm³, средното изходно ниво на плазмената HIV-1 РНК е било $4,91 \log_{10}$ копия/ml, 19 % от пациентите са имали симптоматична HIV-1 инфекция и 18 % са имали СПИН. Пациентите са били разпределени в зависимост от изходните HIV-1 РНК и броя на CD4 клетките. 43 % от пациентите са имали изходно вирусно натоварване $> 100\,000$ копия/ml и 39 % са имали брой на CD4 клетките < 200 клетки/ml.

При *intent to treat* анализ (липсата на данни и включване на друга антиретровирусна терапия (АРТ) се приемат за неуспех) делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml при достигане на 48-ата седмица от лечението е бил съответно 80 % и 76 % за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат), сравнено с 84 % и 80 % в групата на ставудин. При достигане на седмица 144, делът на пациентите с HIV-1 РНК под 400 копия/ml и 50 копия/ml е бил съответно 71 % и 68 % за групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат), в сравнение с 64 % и 63 % в групата на ставудин.

Средната промяна на HIV-1 РНК и на броя на CD4 клетките в сравнение с изходните при достигане на 48-ата седмица от лечението е била сходна за двете терапевтични групи (съответно $-3,09$ и $-3,09 \log_{10}$ копия/ml; $+169$ и 167 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) и в групата на ставудин). Средната промяна в сравнение с изходните стойности остава сходна за двете терапевтични групи при достигане на 144-тата седмица от лечението (съответно $-3,07$ и $-3,03 \log_{10}$ копия/ml; $+263$ и 283 клетки/mm³ в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) и в групата на ставудин). Траен отговор на лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) е бил наблюдаван независимо от изходните HIV-1 РНК и брой на CD4 клетките.

Мутацията K65R се е проявила при малко по-висок процент от пациентите от групата на тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с активната контролна група (2,7 % срещу 0,7 %). Във всички случаи резистентността към ефавиренц или ламивудин се е появявала по-рано или едновременно с развитието на K65R. 8 пациента в групата на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) са имали HIV, експресиращ K65R мутация, при 7 от които тя се е появила през първите 48 седмици на лечението, а последната – през седмица 96. До 144-тата седмица не е наблюдавано развитието на допълнителни K65R мутации. Както в генотипните, така и във фенотипните анализи не е имало доказателства за други механизми на резистентност към тенофовир.

Данни, отнасящи се до HBV:

In vitro антивирусна активност срещу HBV: *In vitro* антивирусната активност на тенофовир срещу HBV е оценена в клетъчна линия HepG2 2.2.15. Стойностите на EC₅₀ за тенофовир са в интервала 0,14 до 1,5 $\mu\text{mol/l}$, със стойности за CC₅₀ (50 % цитотоксична концентрация) $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Резистентност: Не са установени мутации на HBV, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат (вж. *Клинични резултати*). При клетъчно базирани тестове щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, които са свързани с резистентност към ламивудин и телбивудин, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,7 до 3,4 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, които са свързани с резистентност към ентекавир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 0,6 до 6,9 пъти от тази на дивия тип вирус. Щамовете на HBV, експресиращи мутациите rtA181V и rtN236T, които са свързани с резистентност към адефовир, са показали чувствителност към тенофовир в рамките на 2,9 до 10 пъти от тази на дивия тип вирус. Вирусите, съдържащи мутацията rtA181T, са останали чувствителни към тенофовир със стойности на EC₅₀ 1,5 пъти повече от тази на дивия тип вирус.

Клинични резултати: Демонстрираната полза от лечението с тенофовир дизопроксил фумарат се базира на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичния отговор основно при възрастни пациенти без предварително лечение с HBeAg положителен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване.

Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване: Резултатите от 48 седмици от две рандомизирани, двойно-слепи проучвания от фаза 3, сравняващи тенофовир дизопроксил фумарат с адефовир дипивоксил при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, са представени в Таблица 2 по-долу. Проучването GS-US-174-0103 е проведено при 266 (рандомизирани и лекувани) HBeAg позитивни пациенти, докато проучването GS-US-174-0102 е проведено при 375 (рандомизирани и лекувани) пациенти, които са HBeAg отрицателни и HBeAb позитивни.

И при двете проучвания тенофовир дизопроксил фумарат има значително превъзходство в сравнение с адефовир дипивоксил по отношение на основната крайна точка за ефикасност на пълен отговор (дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобряване на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) е свързано и със значително по-голям дял на пациенти с HBV ДНК < 400 копия/ml в сравнение с лечението с адефовир дипивоксил 10 mg. И двете лечебни схеми са дали сходни резултати по отношение на хистологичния отговор (дефиниран като подобряване на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell) на седмица 48 (вж. Таблица 2 по-долу).

При проучването GS-US-174-0103 делът на пациентите с нормализиране на нивата на ALT и постигнали изчезване на HBsAg при достигане на седмица 48 в групата на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат е бил значително по-голям отколкото в групата на лечение с адефовир дипивоксил (вж. Таблица 2 по-долу).

Таблица 2: Параметри на ефикасност при HBeAg позитивни и HBeAg отрицателни компенсирани пациенти през седмица 48

Параметър	Проучване 174-0102 (HBeAg отрицателни)		Проучване 174-0103 (HBeAg позитивни)	
	Тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) n = 250	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 125	Тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) n = 176	Адефовир дипивоксил 10 mg n = 90
Пълен отговор (%)^a	71*	49	67*	12
Хистология Хистологичен отговор (%) ^b	72	69	74	68
Медиана на понижение на нивата на HBV ДНК спрямо изходните^b (log ₁₀ копия/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV ДНК (%) < 400 копия/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Нормализирани нива на ALT ^г	76	77	68*	54
Серология (%) Изчезване на HBeAg /сероконверсия	N/A	N/A	22/21	18/18
Изчезване на HBsAg /сероконверсия	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-стойност срещу адефовир дипивоксил < 0,05, ^a Пълен отговор, дефиниран като нива на HBV ДНК < 400 копия/ml и подобрение на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell, ^b подобрение на некроинфламаторния индекс на Knodell с поне 2 точки без влошаване на фиброзата по Knodell, ^b Медианата на промяна спрямо изходните нива на HBV ДНК едва отразява разликата между изходните нива за HBV ДНК и границата на чувствителност на теста, ^г Популацията, при която е анализирано нормализирането на ALT, включва само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата на изходното ниво

Тенофовир дизопроксил фумарат е свързан със значително по-висок дял пациенти с невъзможност за отчитане на HBV ДНК (< 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas Taqman за HBV дава количествени резултати), съответно в сравнение с адефовир дипивоксил (проучване GS-US-174-0102; 91 %, 56 % и проучване GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

При комбиниране на данните от проучванията GS-US-174-0102 и GS-US-174-0103 е установено, че отговорът на лечение с тенофовир дизопроксил фумарат е сравним при пациентите с предварителна нуклеозидна терапия (n = 51) и пациентите без предварителна нуклеозидна терапия (n = 375) и при пациентите с нормални изходни нива на ALT (n = 21) и абнормни изходни нива на ALT (n = 405). 49 от 51-те пациенти с предварителна нуклеозидна

терапия са лекувани с ламивудин. При 73 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия и при 69 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия е постигнат пълен отговор на лечението; при 90 % от пациентите без предварителна нуклеозидна терапия и 88 % от пациентите с предварителна нуклеозидна терапия е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml. При всички пациенти с нормални изходни нива на ALT и при 88 % от пациентите с абнормни изходни нива на ALT е постигната супресия на HBV ДНК < 400 копия/ml.

При едно 48-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване с приложение на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В, с предварителна терапия с ламивудин (проучване ACTG 5127) средните изходни нива на HBV ДНК при пациентите, рандомизирани в групата на лечение с тенофовир, са 9,45 log₁₀ копия/ml (n = 27). Лечението с тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) е свързано със средна промяна в серумните нива на HBV ДНК спрямо изходните от -5,74 log₁₀ копия/ml при пациентите, за които е имало данни през 48-та седмица (n = 18). Допълнително 61 % от пациентите са имали нормални нива на ALT през 48-ма седмица.

Опит при пациенти с продължаваща вирусна репликация: Ефикасността и безопасността на тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) или тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) плюс 200 mg емтрицитабин са проучени в рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучване GS-US-174-0106), обхващащо HBeAg позитивни и HBeAg отрицателни пациенти, които са имали продължаваща виремия (HBV ДНК ≥ 1 000 копия/ml), докато са получавали адефовир дипивоксил 10 mg за повече от 24 седмици. Общо лечението с терапевтична схема, включваща тенофовир, е довело през седмица 24 при 77 % (46/60) от пациентите до HBV ДНК < 400 копия/ml (< 69 IU/ml) и при 62 % (37/60) от пациентите до невъзможност за отчитане на HBV ДНК (под 169 копия/ml [< 29 IU/ml]; границата, до която тестът на Roche Cobas Taqman за HBV дава количествени резултати). Освен това, през седмица 24 процентът на пациентите с нормални нива на ALT е 68 % (42/62).

Клинична резистентност: Генотипни промени в HBV полимеразата са оценени при 426 HBeAg отрицателни (GS-US-174-0102, n = 250) и HBeAg позитивни (GS-US-174-0103, n = 176) пациенти. Генотипно оценяване е извършено при всички пациенти с HBV ДНК > 400 копия/ml през седмица 48. Не са установени мутации, свързани с резистентност към тенофовир дизопроксил фумарат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тенофовир дизопроксил фумарат представлява водно-разтворим естерен *prodrug*, който *in vivo* се конвертира бързо в тенофовир и формалдехид.

В клетките тенофовир се конвертира в тенофовир монофосфат и в активната съставка – тенофовир дифосфат.

Абсорбция

След пероралното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат при инфектирани с HIV пациенти, тенофовир дизопроксил фумарат се абсорбира бързо и се конвертира до тенофовир. Прилагането на многократни дози тенофовир дизопроксил фумарат приети с храна, при инфектирани с HIV пациенти води до следните средни (% CV) стойности за C_{max}, AUC_{0-∞} и C_{min} за тенофовир: съответно 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml и 64,4 (39,4 %) ng/ml. Максималните серумни концентрации на тенофовир се наблюдават до един час при прием на гладно и два часа след прием с храна. Пероралната бионаличност на тенофовир след прием на тенофовир дизопроксил фумарат на гладно е около 25 %. Приложението на тенофовир дизопроксил фумарат с богата на мазнини храна увеличава пероралната бионаличност, като AUC за тенофовир се повишава с около 40 % и C_{max} - с около 14 %. Медианната C_{max} в серума след прилагане на първата доза тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти, приели храна, е

варира от 213 до 375 ng/ml. Въпреки това приемът на тенофовир дизопроксил фумарат с лека храна няма значителен ефект върху фармакокинетиката на тенофовир.

Разпределение

Стационарният обем на разпределение на тенофовир след интравенозно приложение се оценява на около 800 ml/kg. След перорално приложение на тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир се разпределя в повечето тъкани, достигайки най-високи концентрации в бъбреците, черния дроб и съдържанието на червата (предклинични проучвания). *In vitro* свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е било по-ниско съответно от 0,7 и 7,2 % за концентрация на тенофовир в границите 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

In vitro проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил фумарат, нито тенофовир са субстрати за CYP450 ензимите. Освен това, при концентрации значително по-високи (около 300 пъти) от наблюдаваните *in vivo* тенофовир не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от някои от основните изоформи на човешкия CYP450, включени в биотрансформацията на лекарства (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). В концентрация 100 µmol/l тенофовир дизопроксил фумарат няма ефект върху никоя от изоформите на CYP450 с изключение на CYP1A1/2, където е наблюдавано малко (6 %), но статистически значително намаляване на метаболизма на субстратите на CYP1A1/2. На базата на тези данни е малко вероятно да се развият клинично значителни взаимодействия, включващи тенофовир дизопроксил фумарат и лекарствени продукти, метаболизирани от CYP450.

Елиминиране

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80 % от приложената интравенозно доза се екскретира непроменена с урината. Тоталният клирънс се оценява на около 230 ml/h/kg (около 300 ml/min). Бъбречният клирънс се оценява на около 160 ml/h/kg (около 210 ml/min), което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е значима част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

При проучванията е установено, че активната тубулна секреция на тенофовир представлява инфлукс в проксималните тубулни клетки чрез човешки транспортери на органични аниони (hOAT) 1 и 3 и ефлукс в урината чрез MRP 4.

Линейност/не-линейност

Фармакокинетиката на тенофовир не зависи от дозата тенофовир дизопроксил фумарат в дозовия интервал 75 до 600 mg и не се повлиява от многократно приложение при никое от дозовите нива.

Възраст и пол

Ограничените данни за фармакокинетиката на тенофовир при жени не показват значително влияние на пола.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца и юноши (под 18 години) или при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Фармакокинетиката не е специфично проучена при различни етнически групи.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са установени след прилагане на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg при 40 пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, с различни степени на бъбречно увреждане, определено в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - *creatinine clearance*) (нормална бъбречна функция при CrCl > 80 ml/min; леко увреждане при CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане при CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане при CrCl = 10-29 ml/min). В сравнение с пациенти с

нормална бъбречна функция средната (% CV – вариационен коефициент) експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) ng•h/ml при пациенти с CrCl > 80 ml/min съответно до 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml и 15 985 (45 %) ng•h/ml при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Дозовите препоръки (увеличен дозов интервал) при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да доведат до по-високи пикови плазмени концентрации и по-ниски нива на C_{min} при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е известно клиничното значение на тези факти.

При пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН) (CrCl < 10 ml/min), при които се налага хемодиализа, концентрациите на тенофовир значително се повишават между отделните диализи, достигайки средна C_{max} от 1 032 ng/ml и средна AUC_{0-48h} от 42 857 ng•h/ml в рамките на 48 часа.

Препоръчва се промяна на дозовия интервал за тенофовир дизопроксил 245 mg (под формата на фумарат) при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при пациенти, които вече имат КСБН и при които се налага диализа (вж. точка 4.2).

Не е проучвана фармакокинетиката на тенофовир при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min, които не са на хемодиализа, и при пациенти с КСБН на перитонеална или друга форма на диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти, неинфектирани с HIV и неинфектирани с HBV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на Child-Pugh-Turcotte (CPT), е била приложена единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациентите с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива пробанди не се налага адаптиране на дозата. Средните стойности (% CV) за C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ за тенофовир са били при индивиди с нормална чернодробна функция съответно 223 (34,8 %) ng/ml и 2 050 (50,8 %) ng•hr/ml, сравнено с 289 (46,0 %) ng/ml и 2 310 (43,5 %) ng•hr/ml при пациенти с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8 %) ng/ml и 2 740 (44,0 %) ng•hr/ml при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Вътреклетъчна фармакокинетика

Установено е, че полуживотът на тенофовир дифосфат в непролифериращи човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв (МКПК) е около 50 часа, докато полуживотът в стимулирани с фитохемаглутинин МКПК е около 10 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични проучвания, проведени върху плъхове, кучета и маймуни, показват насочени органни ефекти в стомашно-чревния тракт, бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (при плъхове и кучета). Резултатите от изследванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редуция на костната минерална плътност, свързани със съставките. Въпреки това не може да се направи заключение за механизма(ите), обуславящ(и) тези токсични ефекти.

Проучвания за репродуктивност са провеждани върху плъхове и зайци. Не е имало ефекти върху параметрите на чифтосването или фертилността или върху който и да е от параметрите на бременността или плода. Не са установени значими фетални изменения по меките или скелетните тъкани. Тенофовир дизопроксил фумарат е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучвания за пери- и постнаталната токсичност.

Проучвания за генотоксичност са показали, че тенофовир дизопроксил фумарат е отрицателен при *in vivo* микронуклеус теста върху миши костен мозък, но е бил положителен за индуциране на *forward* мутации при *in vitro* теста с L5178Y миши лимфомни клетки, както при наличие,

така и при отсъствие на S9 метаболитна активация. Тенофовир дизопроксил фумарат е бил положителен при теста на Еймс (щам TA 1535) в две от три проучвания, веднъж при наличие на S9 смес (6,2 до 6,8 пъти повишаване)– и веднъж без S9 смес. Тенофовир дизопроксил фумарат е бил и слабо положителен при *in vivo/in vitro* тест на спонтанна ДНК синтеза върху първични хепатоцити от плъх.

Тенофовир дизопроксил фумарат не проявява карциногенен потенциал при дългосрочни проучвания за карциногенност с перорално приложение върху плъхове. Дългосрочно проучване за карциногенност с перорално приложение върху мишки показва ниска честота на дуоденални тумори, вероятно свързани с високите локални концентрации на тенофовир дизопроксил фумарат в стомашно-чревния тракт при доза от 600 mg/kg/ден. Макар да не е сигурен механизмът на възникване на тези тумори, е малко вероятно тези данни да са от значение при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Микрокристална целулоза (E460)
Прежелатинизирано нишесте (без глутен)
Кроскарамелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (E572)

Покритие:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Глицерол триацетат (E1518)
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Viread се предлага в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка, съдържащи 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки и 3 по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване на разрешението за употреба: 5 февруари 2002
Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 7 февруари 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Имена и адреси на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Nycomed Oranienburg GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Германия

Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock Co. Dublin
Ирландия

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Ирландия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури съществуването и функционирането на система за лекарствена безопасност, описана във версия 1.0 (24/05/2007) и включена в промяна Тип II на ЕМЕА/А/С/419/II/075 и последващите актуализации, преди пускането на пазара и докато продуктът е в употреба.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да проведе проучванията и допълнителните дейности за лекарствена безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 3.0 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в отговор на въпроси, като част от процедура на ЕМЕА/Н/С/419/II/075 и всички последващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Съгласно Указанията на СНМР за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичния доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, План за безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- до 60 дни след получаване на информация за важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от ЕМЕА

ПДБ

Притежателят на разрешението за употреба ще представя ежегодно Периодични доклади за безопасност.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viread 245 mg филмирани таблетки
Tenofovir disoproxil

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил, съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат, вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки.
3 x 30 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/200/001 30 филмирани таблетки
EU/1/01/200/002 3 x 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viread [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viread 245 mg филмирани таблетки Тенофовир дизопроксил (Tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viread и за какво се използва
2. Преди да приемете Viread
3. Как да приемате Viread
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viread
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIREAD И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viread се използва за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни над 18 години.

Viread се използва и за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с вирус на хепатит В (HBV) при възрастни.

Не трябва да имате HIV, за да бъдете лекувани с Viread за HBV.

Viread съдържа активното вещество *тенофовир дизопроксил*. Това активно вещество представлява *антиретровирусно* или *антивирусно* лекарство, което се използва за лечение на HIV, HBV или на двете заедно. Тенофовир представлява *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*, общо познат като НИОТ и действа чрез нарушаване нормалното действие на ензими (при HIV: *обратна транскриптаза*; при хепатит В: *ДНК-полимераза*), които са от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вирусите. При HIV за лечението на инфекция с HIV Viread винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства.

Това лекарство не води до излекуване на HIV инфекцията. Докато приемате Viread при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с HIV.

Възможно е да предадете HIV или HBV и на други хора, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ VIREAD

Не приемайте Viread

- **Ако сте алергични (свръхчувствителни)** към тенофовир, тенофовир дизопроксил фумарат или към някоя от останалите съставки на Viread, изброени в края на тази листовка.

Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар и не приемайте Viread.

Обърнете специално внимание при употребата на Viread

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате бъбречно заболяване, или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви.** Viread може да засегне бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проверка на дейността на бъбреците Ви и може да Ви посъветва да приемате таблетките по-рядко. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи дейността на бъбреците Ви.

Обикновено Viread не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (вижте *Прием на други лекарства*). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте на повече от 65 години.** Viread не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Viread, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.
- **Не давайте Viread на деца и юноши под 18-годишна възраст.**
- **Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас. Ако сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи дейността на черния Ви дроб.

Следете за възможни признаци на лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта) след като започнете да приемате Viread. Възможни признаци на лактатна ацидоза са:

- **задълбочено, учестено дишане**
 - **сънливост**
 - **гадене, повръщане и болки в стомаха**
- Тази рядка, но тежка нежелана реакция може да доведе до уголемяване на черния дроб и понякога е смъртоносна. Лактатна ацидоза се получава по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло. Ако страдате от чернодробно заболяване, е възможно също да сте с повишен риск за развитие на това състояние. По време на лечението Ви с Viread Вашият лекар ще проследява внимателно за поява на признаци за развитието на лактатна ацидоза.
 - **Внимавайте да не заразите други хора.** Viread не намалява риска от предаване на HIV или HBV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това.

Други предпазни мерки

При лечение на HIV комбинираното антиретровирусно лечение (включително Viread) може да доведе до повишаване на кръвната захар, мазнините в кръвта (хиперлипемия), до промени в телесната мастна тъкан и до резистентност към инсулин (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Уведомете Вашия лекар, ако сте диабетик, с наднормено тегло или с повишен холестерол.

Следете за появата на инфекции. Ако имате напреднала инфекция с HIV (СПИН) както и друга инфекция, е възможно при започване на лечението с Viread да развиете прояви на инфекция и възпаление или влошаване на проявите на вече налична инфекция. Тези прояви

може да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте за признаци на възпаление или инфекция скоро след като започнете да приемате Viread. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **веднага уведомете Вашия лекар**.

Костни проблеми. При някои от пациентите с HIV, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Костните проблеми (понякога водещи до фрактури) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Прием на други лекарства

Не приемайте Viread, ако вече приемате други лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат. Не приемайте едновременно Viread и Hepsera (адефовир дипивоксил).

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

- **Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви.**

Те включват:

- аминокликозиди, пентамидин или ванкомицин (за бактериални инфекции)
 - амфотерицин В (за гъбични инфекции)
 - фоскарнет, ганцикловир или цидофовир (за вирусни инфекции)
 - интерлевкин-2 (за лечение на рак)
 - адефовир дипивоксил (за HBV)
 - такролимус (за потискане на имунната система)
- **Други лекарства, съдържащи диданозин (за HIV инфекция):** Приемът на Viread с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога е причинявала смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.
 - **Не спирайте приема на други анти-HIV лекарства**, предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Viread, ако имате едновременно HBV и HIV.

Прием на Viread с храни и напитки

- **Приемайте Viread с храна** (напр. с основното хранене или с лека закуска).

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Не трябва да приемате Viread по време на бременност**, освен ако не е изрично обсъдено с Вашия лекар. Няма клинични данни относно приложението на Viread при бременни жени и обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно необходимо.
- **Избягвайте забременяване** по време на лечението с Viread. Трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване.
- **Ако забременеете** или планирате да забременеете, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от антиретровирусната Ви терапия за Вас и детето Ви.
- Ако по време на бременността **сте приемали Viread**, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали лекарства като Viread (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу вируса е по-голяма от риска от нежелани реакции.
- **Недейте да кърмите по време на лечение с Viread**. Все още не е известно дали активното вещество на това лекарство преминава в кърмата.
- Ако сте жена, инфектирана с HIV или HBV, не трябва да кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Viread може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Viread, **не шофирайте** и не използвайте никакви инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Viread

Viread съдържа лактоза. **Уведомете Вашия лекар преди да приемете Viread**, ако имате непоносимост към лактоза или към някои други захари.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ VIREAD

- **Винаги приемайте Viread точно както Ви е казал Вашият лекар**. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайна доза

- **за възрастни: една таблетка всеки ден с храна** (напр. с основното хранене или с лека закуска).
- **Да не се прилага при деца и юноши** (под 18-годишна възраст).

Ако имате особен проблем с преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок, и го изпийте веднага.

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза**. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако имате бъбречни проблеми**, Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате Viread по-рядко.
- **Не спирайте приема на други анти-HIV лекарства**, предписани от Вашия лекар, когато започнете приема на Viread, ако имате едновременно HBV и HIV.

- Ако имате HBV, Вашият лекар може да Ви предложи тест за HIV, за да се провери дали нямате едновременно HBV и HIV.

Моля направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за това как трябва да се приемат тези лекарства.

Ако сте приели повече от необходимата доза Viread

Ако случайно сте приели твърде много таблетки Viread, обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

Ако сте пропуснали да приемете Viread

Важно е да не пропускате доза Viread.

Ако сте пропуснали една доза Viread, приемете я колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

Ако е почти време за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Viread, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Viread.

Ако сте спрели приема на Viread

- Не спирайте приема на Viread без да се посъветвате с Вашия лекар. Спирането на лечението с Viread може да намали ефективността на лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете да приемате Viread по каквато и да е причина, особено ако имате каквито и да са нежелани реакции или ако имате друго заболяване. Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетките Viread.
- **Ако имате хепатит В или едновременно HIV и хепатит В (коинфекция)**, е особено важно да не спирате лечението с Viread преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или прояви при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Viread. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни прояви, особено такива, които бихте свързали с инфекцията Ви с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viread може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

(Може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти)

- диария, прилошаване (повръщане), неразположение (гадене), замаяност

Изследвания може да покажат също:

- намалени нива на фосфатите в кръвта

Чести нежелани реакции

(Може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти)

- главоболие, болка в корема, умора, усещане за раздуване на корема, газове

Редки нежелани реакции

(Може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- излишък на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза – тежка нежелана реакция, която може да е смъртоносна). Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - задълбочено учестено дишане
 - сънливост
 - неразположение (гадене), прилошаване (повръщане) и болки в стомаха

Ако смятате, че може да имате лактатна ацидоза, свържете се незабавно с Вашия лекар.

- болка в корема, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- промени в урината и болки в гърба, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност
- обрив

Изследвания може да покажат също:

- повишаване на креатинина в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза

Много редки нежелани реакции

(Може да засегнат по-малко от 1 на всеки 10 000 пациенти)

- задух
- болка в корема, причинена от чернодробно възпаление
- чувство за слабост

Изследвания може да покажат също:

- увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Други възможни реакции

Възможно е да имате разрушаване на мускулите, мускулни болки или мускулна слабост, омекване на костите (с болки в костите и понякога водещи до фрактури), мастни промени в черния дроб, възпаление на бъбреците, повишено отделяне на урина и чувство за жажда. Изследванията могат да покажат също понижаване на калия в кръвта.

Възможно е да се проявят разрушаване на мускулите, омекване на костите (с болки в костите и понякога водещи до фрактури), мускулни болки, мускулна слабост и понижаване на калия или фосфатите в кръвта, които да се дължат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците.

При лечението на HIV комбинираното антиретровирусно лечение (включително Viread) може да промени формата на тялото Ви, променяйки разпределението на мастната тъкан. Може да настъпи загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето; натрупване на мазнини по корема и вътрешните органи; увеличаване на гърдите и натрупване на мастна гърбица на врата (“бизонска гърбица”). Понастоящем причините за тези промени и дългосрочните им ефекти не са известни.

При лечението на HIV комбинираното антиретровирусно лечение може също така да доведе до повишени мазнини в кръвта (хиперлипемия) и резистентност към инсулин. Вашият лекар ще проведе изследвания за подобни промени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIREAD

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Viread след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viread

- **Активното вещество** е тенофовир. Всяка таблетка Viread съдържа 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат), съответстващи на 136 mg тенофовир.
- **Другите съставки са:** микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте (без глутен), кроскарамелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (E572), които изграждат ядрото на таблетката, и лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), глицерол триацетат (E1518) и индигокармин алуминиев лак (E132), които изграждат обвивката на таблетката.

Как изглежда Viread и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Viread 245 mg имат бадемовидна форма и са светлосини на цвят. Таблетките са с означение “GILEAD” и “4331” от едната страна, а от другата - “300”. Филмираните таблетки Viread 245 mg се предлагат в бутилки, съдържащи по 30 таблетки.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържащи 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences International Limited

Cambridge

CB21 6GT

Великобритания

Производител:

Gilead Sciences Limited

Unit 13, Stillorgan Industrial Park

Blackrock

County Dublin

Ирландия

или

Nycomed Oranienburg GmbH

Lehnitzstrasse 70-98

D-16515 Oranienburg

Германия

или

Gilead Sciences Limited

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd

Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Дата на последно одобрение на листовката{мм/ггг}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.