

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viread 245 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 164 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoniebieskie tabletki powlekane w kształcie migdała, o wymiarach 16,8 mm × 10,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GILEAD” oraz „4331”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „300”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Zakażenie HIV-1*

Produkt Viread, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych HIV-1.

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

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Viread pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.

#### *Zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B*

Viread jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 5.1) u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia
- z niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

*Dorośli:* zalecana dawka produktu Viread do leczenia HIV lub do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana jeden raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:* optymalna długość leczenia jest nieznana. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku:* brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia czynności nerek:* tenofowir wydalany jest przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wzrasta narażenie na działanie tenofowiru. Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) oraz nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek fumaran tenofowiru dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przeważają zagrożenia. U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami

*Lekkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min):* ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu raz na dobę, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek.

*Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min):* podawanie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) co 48 godzin jest zalecane w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki, u pacjentów bez wykrywalnego HIV i niezakażonych wirusem HBV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, w tym w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy, ale nie było potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego powodu u tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie:* nie jest możliwy odpowiedni dobór dawek ze względu na brak tabletek o innej mocy, dlatego nie jest zalecane stosowanie w tej grupie pacjentów. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, można w następujący sposób wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami.

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

Pacjenci poddawani hemodializie: 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) można podawać co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy\*.

Powyższe modyfikacje dawek nie były potwierdzone w badaniach klinicznych. Symulacje wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Dlatego też należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

*Zaburzenia czynności wątroby:* u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

*Dzieci i młodzież:* produkt Viread nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Dostępne dane kliniczne dotyczące młodzieży zakażonej HIV-1 nie są wystarczające, aby potwierdzić stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu u tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.1) i aktualnie brak dostępnych danych dotyczących stosowania u młodszych dzieci.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

#### Sposób podawania

Tabletki Viread należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów mających trudności z połykaniem, Viread można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Uwagi ogólne

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

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

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają fumaran tenofowiru dizoproksylu.
- Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.
- Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z fumaranem tenofowiru dizoproksylu wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami testowanymi w leczeniu zakażenia HIV-1.

#### Terapia obejmująca trzy nukleozydy lub nukleotydy

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i poziom fosforanów w surowicy), co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek, w tym u pacjentów, u których uprzednio podczas otrzymywania adefowiru dipiwoksyli wystąpiły objawy niepożądane ze strony nerek, należy rozważyć częstsze kontrolowanie czynności nerek.

*Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min, w tym pacjenci poddawani hemodializie:* dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu fumaran tenofowiru dizoproksylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przeważają potencjalne zagrożenia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i u pacjentów wymagających hemodializy stosowanie tenofowiru nie jest zalecane. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i ściśle obserwować czynność nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego fumaran tenofowiru dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia

czynności kanaliką bliższego). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do  $< 50$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu.

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

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

#### Wpływ na kości

U pacjentów zakażonych HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano fumaran tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej fumaran tenofowiru dizoproksylu. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco wyższe. Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

Zmiany w obrębie kości (niekiedy przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanaliką bliższego nerki (patrz punkt 4.8).

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

#### Dzieci i młodzież

Viread może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z fumaranem tenofowiru dizoproksylu zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

#### Schorzenia wątroby

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

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

### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

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

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

Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami śmiertelne, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

*Równoczesne zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D:* brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

*Równoczesne zakażenie HIV-1 i wirusowym zapaleniem wątroby typu B:* ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV fumaran tenofowiru dizoprosylu należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV. U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów objawy schorzenia wątroby nasiliły się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie aktywności AlAT może być skutkiem usuwania HBV podczas leczenia tenofowirem, patrz powyżej

*Zaostrzenie zapalenia wątroby.*

### Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Dane przedkliniczne oraz kliniczne wskazują, że w przypadku fumaranu tenofowiru dizoprosylu małe jest ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, będącej skutkiem stosowania analogów nukleozydów. Jednakże ponieważ tenofowir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, ryzyka takiego nie można wykluczyć. Objawy wczesne (objawowy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty oraz bóle brzucha), niespecyficzne pogorszenie samopoczucia, utratę łaknienia, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) pogłębiony oddech] lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie ruchowe). Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może występować razem z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa występowała zazwyczaj po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, jeśli pojawi się objawowy nadmiar mleczanów oraz kwasica metaboliczna lub mleczanowa, postępujące powiększenie wątroby lub gwałtownie wzrastająca aktywność aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia schorzeń wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). U pacjentów zakażonych równocześnie zapaleniem wątroby typu C i leczonych interferonem alfa oraz rybawiryną może wystąpić szczególne ryzyko.

Pacjentów z grup podwyższonego ryzyka należy ściśle nadzorować.

### Lipodystrofia

U pacjentów zakażonych HIV skojarzona terapia przeciwretrowirusowa jest związana ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu (lipodystrofią). Odległe następstwa dotyczące tych zjawisk są obecnie nieznane. Znajomość mechanizmu jest niepełna. Wysznuło hipotezę o związku pomiędzy stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy oraz między lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Podwyższone ryzyko lipodystrofii łączono z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, oraz z czynnikami mającymi związek z lekami, takimi jak długość leczenia przeciwretrowirusowego oraz związane z tym zaburzenia metabolizmu. Badania kliniczne powinny obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy zwracać uwagę na pomiary stężenia lipidów w surowicy oraz glukozy we krwi wykonywane na czczo. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Tenofowir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, dlatego też nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia lipodystrofii. Jednakże dane kliniczne obejmujące 144 tygodnie, uzyskane z udziałem pacjentów zakażonych HIV, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, wskazują na to, że ryzyko lipodystrofii było niższe, gdy fuman tenofowiru dizoproksylu podawano z lamiwudyną i efawirenzem niż podczas podawania stawudyny w skojarzeniu z tymi lekami.

### Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej, skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Osoby w podeszłym wieku

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

Produkt Viread zawiera laktozę jednowodną. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają fumaran tenofowiru dizoproksylu.

Produktu Viread nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

*Dydanozyna*: równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

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

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

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

### Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między fumaranem tenofowiru dizoproksylu a inhibitorami proteazy i lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”).

**Tabela 1: interakcje między fumaranem tenofowiru dizoproksylu a innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)    | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu)                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Leki przeciwretrowirusowe</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Inhibitory proteazy</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Atazanawir, rytonawir<br>(300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.) | Atazanawir:<br>AUC: ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26%<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Lopinawir, rytonawir<br>(400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 300 mg 1 × d.)  | Lopinawir, rytonawir:<br>Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne lopinawiru i rytonawiru.<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Darunawir, rytonawir<br>(300 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 300 mg 1 × d.)  | Darunawir:<br>Brak znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne darunawiru i rytonawiru.<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| <b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dydanozyna                                                             | Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z fumaranem tenofowiru dizoproksylu wiązało się z | Nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).                                                                                                                         |

|                      |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HIV-1. |                                                                                                                                                |
| Adefowir dipiwoksylu | AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                               | Fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).                                   |
| Entekawir            | AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                               | Podczas równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu z entekawirem nie wystąpiły znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne. |

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane otrzymane na podstawie ograniczonej liczby (300-1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że fumaran tenofowiru dizoproksylu wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

##### Karmienie piersią

Wykazano, że tenofowir przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Dlatego produktu Viread nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV i HBV na niemowlę zasadą jest zalecenie, aby kobieta zakażona HIV i HBV nie karmiła piersią.

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

## 4.8 Działania niepożądane

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

*HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:* u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Viread zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Kwasica mleczanowa, ciężkie powiększenie wątroby ze stłuszczeniem i lipodystrofia są powiązane ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz punkty 4.4 i 4.8 **Opis wybranych działań niepożądanych**).

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Viread i dydanozyny, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

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

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

### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

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

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

*Badania kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu B:* ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 641 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby, poddawanych przez 48 tygodni leczenia z zastosowaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) na dobę (n = 426) lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 240 tygodni były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* profil bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślepą

próbą i z zastosowaniem leku standardowego (GS-US-174-0108), w którym pacjenci byli leczeni fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub emtrycyabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu 7% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działania niepożądanego; u 9% pacjentów wystąpiło potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl do 48. tygodnia; nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy połączonymi grupami otrzymującymi tenofowir a grupą leczoną entekawirem. Osoby z wysokimi wartościami początkowymi CPT były bardziej narażone na poważne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

U 3 pacjentów z grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu rozpoznano raka wątrobowokomórkowego, a dwóch pacjentów z tej grupy zmarło podczas badania.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadkie ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ).

**Tabela 2: podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

| Częstość występowania                                     | Fumaran tenofowiru dizoproksylu                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| bardzo częste:                                            | hipofosfatemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                            |
| niezbyt częste:                                           | hipokaliemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
| rzadkie:                                                  | kwasica mleczanowa <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| bardzo częste:                                            | zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                          |
| częste:                                                   | ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| bardzo częste:                                            | biegunka, wymioty, nudności                                                                                                                                                                                                                                            |
| częste:                                                   | ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia                                                                                                                                                                                                                                 |
| niezbyt częste:                                           | zapalenie trzustki <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| częste:                                                   | zwiększona aktywność aminotransferaz                                                                                                                                                                                                                                   |
| rzadkie:                                                  | stłuszczenie wątroby <sup>3</sup> , zapalenie wątroby                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>              |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| bardzo częste:                                            | wysypka                                                                                                                                                                                                                                                                |
| rzadkie:                                                  | obrzęk naczynioruchowy                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| niezbyt częste:                                           | rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| rzadkie:                                                  | rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) <sup>1, 2</sup> , miopatia <sup>1</sup>                                                                                                                                        |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| niezbyt częste:                                           | zwiększone stężenie kreatyniny                                                                                                                                                                                                                                         |
| rzadkie:                                                  | ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>2</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |

| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| bardzo częste:                                      | astenia   |
| częste:                                             | zmęczenie |

<sup>1</sup> To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalka bliższego. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z fumaranem tenofowiru dizoproksylu.

<sup>2</sup> To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ani, w programie rozszerzonego dostępu (ang. expanded access program, EAP) do fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

<sup>3</sup> Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.8 *Opis wybranych działań niepożądanych*.

### ***Opis wybranych działań niepożądanych***

#### ***HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B***

***Zaburzenia czynności nerek:*** ponieważ produkt Viread może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 4.8 ***Podsumowanie profilu bezpieczeństwa***).

#### ***HIV-1***

***Interakcje z dydanozyną:*** nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

***Lipidy, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne:*** skojarzona terapia przeciwretrowirusowa jest związana z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia oraz nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Skojarzona terapia przeciwretrowirusowa u pacjentów z HIV jest związana ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofią), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i na twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej i w narządach wewnętrznych, przerost piersi oraz odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy karku (bawoli kark) (patrz punkt 4.4).

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano fumaran tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, gdy oba leki stosowane były w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, u pacjentów przyjmujących tenofowir dizoproksylu częstość występowania lipodystrofii była znacząco mniejsza niż u pacjentów przyjmujących stawudynę. Ponadto w grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu średnie wzrosty poziomu triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego oznaczanych na czczo były znacząco mniejsze niż w grupie porównawczej.

***Zespół reaktywacji immunologicznej:*** u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

***Martwica kości:*** przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałej, skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

***Kwasica mleczanowa i ciężkie powiększenie wątroby ze stłuszczeniem:*** podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, jeśli pojawi się objawowy nadmiar mleczanów oraz kwasica metaboliczna lub mleczanowa, postępujące powiększenie wątroby lub gwałtownie wzrastająca aktywność aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

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

*Zaostrzenia zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia:* u pacjentów zakażonych HBV, po przerwaniu leczenia tego zakażenia wystąpiły dowiedzione klinicznie i laboratoryjnie objawy zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### ***Dzieci i młodzież***

Ocena działań niepożądanych jest oparta na jednym randomizowanym badaniu (badanie GS-US-104-0321) z udziałem 87 nastoletnich pacjentów (w wieku 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1).

### ***Inne szczególne grupy pacjentów***

*Osoby w podeszłym wieku:* nie przeprowadzono badań nad fumaranem tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* ponieważ fumaran tenofowiru dizoproksylu może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Viread (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego: fumaran tenofowiru dizoproksylu jest solą kwasu fumarowego – prekursora leku tenofowiru dizoproksylu. Tenofowiru dizoproksyl jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej – tenofowiru, który jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu). Następnie tenofowir ulega przemianie do czynnego metabolitu – difosforanu tenofowiru, obligatoryjnego terminatora łańcucha, z udziałem konstitutywnie ekspresowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMK, ang. peripheral blood mononuclear cells). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkutowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydom,

a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych  $\alpha$ ,  $\beta$  oraz  $\gamma$ . Wyniki testów *in vitro* pokazały, że tenofowir w stężeniach do 300  $\mu\text{mol/l}$ , nie wpływa na syntezę mitochondrialnego DNA ani na wytwarzanie kwasu mlekowego.

#### *Dane dotyczące HIV*

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

*Oporność:* w warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów (patrz: wyniki badań klinicznych) wyselekcjonowano szczepy HIV-1 o obniżonej wrażliwości na tenofowir z mutacją K65R w odwrotnej transkryptazie. Należy unikać stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, którzy zakażeni są szczepami z mutacją K65R (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych wykazały działanie przeciwko HIV 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) na szczepy HIV-1 z opornością na inhibitory nukleozydowe. Wyniki wskazują, że pacjenci, u których wirus HIV wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną odpowiedź na terapię tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania: działanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu u uprzednio leczonych i dotychczas nieleczonych osób dorosłych zakażonych HIV-1 wykazano odpowiednio podczas 48-tygodniowych i 144-tygodniowych badań.

W badaniu GS-99-907, 550 uprzednio leczonym pacjentom podawano przez 24 tygodnie placebo lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu). Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 427 komórek/ $\text{mm}^3$ , średnie początkowe miano RNA HIV-1 w surowicy wynosiło 3,4  $\log_{10}$  kopii/ml (u 78% pacjentów miano wirusa wynosiło  $< 5\,000$  kopii/ml), zaś średnia długość poprzednio prowadzonego leczenia HIV wynosiła 5,4 roku. Początkowa analiza genotypowa szczepów HIV wyizolowanych od 253 pacjentów ujawniła, że u 94% pacjentów występowały mutacje opornościowe HIV-1 mające związek z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, u 58% - mutacje mające związek z inhibitorami proteazy, zaś u 48% - mutacje związane z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

W 24. tygodniu średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej  $\log_{10}$  poziomów RNA HIV-1 w surowicy ( $\text{DAVG}_{24}$ ) wyniosła -0,03  $\log_{10}$  kopii/ml oraz -0,61  $\log_{10}$  kopii/ml u osób otrzymujących odpowiednio placebo i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) ( $p < 0,0001$ ). Statystycznie znaczącą różnicę na korzyść tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg, obserwowano dla średniej ważonej w czasie zmiany w stosunku do wartości początkowych miana komórek CD4 w 24. tygodniu ( $\text{DAVG}_{24}$ ) (+13 komórek/ $\text{mm}^3$  dla 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w porównaniu do -11 komórek/ $\text{mm}^3$  dla placebo, wartość  $p = 0,0008$ ). Odpowiedź przeciwwirusowa na fumaran tenofowiru dizoproksylu utrzymywała się przez 48 tygodni ( $\text{DAVG}_{48}$  wynosiła -0,57  $\log_{10}$  kopii/ml, udział pacjentów z RNA HIV-1 poniżej 400 lub 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 41% i 18%). Podczas pierwszych 48 tygodni u ośmiu (2%) spośród pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg rozwinęła się mutacja K65R.

W obejmującej 144 tygodni fazie badania GS-99-903 prowadzonego z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg w porównaniu do stawudyny, podczas stosowania w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u dotychczas nieleczonych

przeciwwirusowo pacjentów zakażonych HIV-1. Średnie początkowe miano komórek CD4 wynosiło 279 komórek/mm<sup>3</sup>, średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,91 log<sub>10</sub> kopii/ml, 19% pacjentów miało objawowe zakażenie HIV-1, zaś 18% miało AIDS. Pacjentów pogrupowano według wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4. Czterdzieści trzy procent pacjentów miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml, zaś u 39% liczba komórek CD4 wynosiła < 200 komórek/ml.

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

W 48. tygodniu leczenia średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 była zbliżona w obu leczonych grupach (-3,09 oraz -3,09 log<sub>10</sub> kopii/ml; +169 oraz 167 komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) oraz stawudynę). W 144. tygodniu leczenia, średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych nadal były zbliżone w obu leczonych grupach (-3,07 i -3,03 log<sub>10</sub> kopii/ml; +263 i +283 komórek/mm<sup>3</sup>, odpowiednio w grupach otrzymujących 245 mg tenofowiru dizoproksylu, w postaci fumaranu, oraz stawudynę). Niezależnie od początkowego miana RNA HIV-1 oraz komórek CD4 obserwowano zgodną odpowiedź na leczenie tenofowirem dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg.

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

#### *Dane dotyczące HBV*

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

*Oporność:* nie zidentyfikowano mutacji HBV związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu (patrz: wyniki badań klinicznych). W badaniach komórkowych szczepy HBV z ekspresją mutacji rtV173L, rtL180M oraz rtM204I/V związanych z opornością na lamiwudynę i telbivudynę wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,7- do 3,4-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V oraz rtM250V związanych z opornością na entekawir wykazały wrażliwość na tenofowir od 0,6- do 6,9-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Szczepy HBV z ekspresją mutacji opornościowych rtA181V oraz rtN236T związanych z adefowirem wykazały wrażliwość na tenofowir od 2,9- do 10-krotnie większą niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”. Wirusy z mutacją rtA181T pozostawały wrażliwe na tenofowir przy wartościach EC<sub>50</sub> 1,5-krotnie większych niż w przypadku wirusa typu „dzikiego”.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania: wykaz korzyści ze stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w wyrównanej i niewyrównanej czynności wątroby jest oparty na odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej u pacjentów dorosłych, z przewlekłym

wirusowym zapaleniem wątroby typu B, i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Wśród leczonych pacjentów byli pacjenci dotychczas nieleczeni, uprzednio leczeni lamiwudyną lub adefowirem dipiwoksylu oraz pacjenci z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu na początku badania. Wykazano również korzyści odnośnie odpowiedzi histologicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.

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

W obu badaniach fumaran tenofowiru dizoproksylu znacząco przewyższał adefowir dipiwoksylu odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako miana DNA HBV < 400 kopii/ml i poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella). Leczenie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) było również związane ze znacząco większą liczbą pacjentów z mianem DNA HBV < 400 kopii/ml niż w przypadku leczenia 10 mg adefowiru dipiwoksylu. Oba rodzaje leczenia prowadziły do podobnych wyników względem odpowiedzi histologicznej (zdefiniowanej jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella) w 48. tygodniu (patrz Tabela 3 poniżej).

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

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

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

\* wartość p versus adefowir dipiwoksylu < 0,05.

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

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

<sup>c</sup> Uśredniona wartość zmiany od wartości początkowej DNA HBV odzwierciedla jedynie różnicę między początkowym mianem DNA HBV a granicą wykrywalności testu (LOD, ang. limit of detection).

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AIAT ponad górną granicę normy.  
nd. = nie dotyczy.

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

Odpowiedź na leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu była porównywalna u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami (n = 51) oraz nieleczonych uprzednio nukleozydami (n = 375), pacjentów z prawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 21) i nieprawidłową początkową aktywnością AIAT (n = 405) po połączeniu badań GS-US-174-0102 oraz GS-US-174-0103. 49 z 51 pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami było wcześniej leczonych lamiwudyną. 73% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 69% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie; 90% pacjentów leczonych uprzednio nukleozydami i 88% pacjentów nieleczonych uprzednio nukleozydami osiągnęło supresję miana

DNA HBV < 400 kopii/ml. Wszyscy pacjenci z prawidłową początkową aktywnością AlAT i 88% pacjentów z nieprawidłową początkową aktywnością AlAT osiągnęli supresję miana DNA HBV < 400 kopii/ml.

*Doświadczenie dłuższe niż 48 tygodni w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103:* w badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 po trwającym 48 tygodni okresie leczenia, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (z podawaniem 245 mg tenofowiru dizoproksylu, w postaci fumaranu, lub 10 mg adefowiru dipiwoksylu), bez przerywania leczenia zmieniono pacjentom lek na fumaran tenofowiru dizoproksylu w otwartej próbie. W badaniach GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103 odpowiednio 81% i 70% pacjentów kontynuowało badanie do 240. tygodnia. W 96., 144., 192. i 240. tygodniu supresja wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna i serologiczna były podtrzymywane kontynuowaniem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu (patrz Tabela 4 poniżej).

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

| Parametr <sup>a</sup>                                  | Badanie 174-0102 (ujemny HBeAg)                            |                  |                  |                  |                                                                                                    |                  |                  |                  | Badanie 174-0103 (dodatni HBeAg)                           |                      |                       |                       |                                                                                                   |                      |                      |                        |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
|                                                        | Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 250 |                  |                  |                  | Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 125 |                  |                  |                  | Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 176 |                      |                       |                       | Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 90 |                      |                      |                        |
| Tydzień                                                | 96 <sub>b</sub>                                            | 144 <sub>e</sub> | 192 <sub>h</sub> | 240 <sub>j</sub> | 96 <sub>c</sub>                                                                                    | 144 <sub>f</sub> | 192 <sub>i</sub> | 240 <sub>k</sub> | 96 <sub>b</sub>                                            | 144 <sub>e</sub>     | 192 <sub>h</sub>      | 240 <sub>j</sub>      | 96 <sub>c</sub>                                                                                   | 144 <sub>f</sub>     | 192 <sub>i</sub>     | 240 <sub>k</sub>       |
| <b>DNA HBV (%)</b><br>< 400 kopii/ml<br>(< 69 j.m./ml) | 90                                                         | 87               | 84               | 83               | 89                                                                                                 | 88               | 87               | 84               | 76                                                         | 72                   | 68                    | 64                    | 74                                                                                                | 71                   | 72                   | 66                     |
| <b>AlAT (%)</b><br>Znormalizowa na AlAT <sup>d</sup>   | 72                                                         | 73               | 67               | 70               | 68                                                                                                 | 70               | 77               | 76               | 60                                                         | 55                   | 56                    | 46                    | 65                                                                                                | 61                   | 59                   | 56                     |
| <b>Serologia (%)</b><br>HBeAg zanik/serokonwersja      | nd.                                                        | nd.              | nd.              | nd.              | nd.                                                                                                | nd.              | nd.              | nd.              | 26/<br>23                                                  | 29/<br>23            | 34/<br>25             | 38/<br>30             | 24/<br>20                                                                                         | 33/<br>26            | 36/<br>30            | 38/<br>31              |
| HBsAg zanik/serokonwersja                              | 0/0                                                        | 0/0              | 0/0              | 0/0              | 0/0                                                                                                | 0/0              | 0/0              | 0/0 <sup>l</sup> | 5/4                                                        | 8/<br>6 <sup>g</sup> | 11/<br>8 <sup>g</sup> | 11/<br>8 <sup>m</sup> | 6/5                                                                                               | 8/<br>7 <sup>g</sup> | 8/<br>7 <sup>g</sup> | 10/<br>10 <sup>m</sup> |

<sup>a</sup> W oparciu o algorytm oceny długofalowej (analiza LTE, ang. long term evaluation) - pacjenci, którzy przegrali badanie w dowolnym czasie przed tygodniem 240. z powodu punktu końcowego zdefiniowanego w protokole, jak również pacjenci, którzy ukończyli 240-tygodniowe leczenie, są ujęci w mianowniku.

<sup>b</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> Populacja wykorzystana do analizy znormalizowanej aktywności AlAT obejmowała wyłącznie pacjentów z początkową aktywnością AlAT przekraczającą górną granicę normy.

<sup>e</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>f</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 96 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>g</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, w tym dane uzyskane po dodaniu emtrycytabiny do leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>i</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 144 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>j</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>k</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie 192 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>l</sup> U jednego pacjenta z tej grupy ujemny wynik oznaczenia HBsAg stwierdzono po raz pierwszy podczas wizyty w 240. tygodniu i utrzymywał się on podczas trwania badania aż do zakończenia poboru danych. Jakkolwiek, utrata HBsAg u tego pacjenta została ostatecznie potwierdzona podczas kolejnej wizyty.

<sup>m</sup> Przedstawione liczby to łączny odsetek uzyskany na podstawie analizy Kaplana-Meiera, z wyjątkiem danych uzyskanych po dodaniu emtrycytabiny do leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby (KM-TDF).

nd. = nie dotyczy.

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

**Tabela 5: odpowiedź histologiczna (%) u wyrównanych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg w 240. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych**

|                                            | Badanie 174-0102 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg)                        |                                                                                                                 | Badanie 174-0103 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg)                       |                                                                                                                |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 250 <sup>c</sup> | Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 125 <sup>d</sup> | Tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 176 <sup>c</sup> | Adefowir dipiwoksylu 10 mg zmieniony na tenofowir dizoproksylu 245 mg (w postaci fumaranu) n = 90 <sup>d</sup> |
| Odpowiedź histologiczna <sup>a,b</sup> (%) | 88<br>[130/148]                                                         | 85<br>[63/74]                                                                                                   | 90<br>[63/70]                                                           | 92<br>[36/39]                                                                                                  |

<sup>a</sup> Populacja wykorzystana do analizy histologii obejmowała wyłącznie pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji wątroby (brak = wykluczenie) w 240. tygodniu. Wykluczono odpowiedź po dodaniu emtrycytabiny (łącznie 17 pacjentów w obu badaniach).

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

<sup>c</sup> 48 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby.

<sup>d</sup> 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie do 192 tygodni leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby.

*Doświadczenie u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV uprzednio leczonych lamiwudyną:* w randomizowanym, 48-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) z udziałem pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uprzednio leczonych lamiwudyną (badanie ACTG 5127), średnie miana DNA HBV w surowicy u pacjentów przydzielonych losowo do grupy tenofowiru wynosiły początkowo 9,45 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 27). Leczenie 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) było związane u pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z 48 tygodni, ze średnią zmianą w mianie DNA HBV w surowicy wynoszącą -5,74 log<sub>10</sub> kopii/ml (n = 18) od wartości początkowej. Poza tym 61% pacjentów miało prawidłową aktywność ALAT w 48. tygodniu.

*Doświadczenie u pacjentów z ciągłą replikacją wirusa:* skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) i 200 mg emtrycytabiny określano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie GS-US-174-0106) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłą wiremią (miano DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml)

podczas przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu przez ponad 24 tygodni. Początkowo 57% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu i 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu było wcześniej leczonych lamiwudyną. Ogólnie w 24. tygodniu leczenia miano DNA HBV  $< 400$  kopii/ml ( $< 69$  j.m./ml) stwierdzono u 66% (35/53) pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu i u 69% (36/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu ( $p = 0,672$ ). Dodatkowo niewykrywalne miano DNA HBV ( $< 169$  kopii/ml [ $< 29$  j.m./ml]; granica oznaczenia ilościowego badania Roche Cobas TaqMan HBV) stwierdzono u 55% (29/53) pacjentów leczonych fumaranem tenofowiru dizoproksylu i u 60% (31/52) pacjentów leczonych emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu ( $p = 0,504$ ). Porównania między badanymi grupami przekraczające okres 24 tygodni są trudne do zinterpretowania, ponieważ badacze mieli możliwość zmiany leczenia na emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu metodą otwartej próby. Trwają długookresowe badania w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii podwójnej emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu u pacjentów tylko z zakażeniem HBV.

*Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby po 48 tygodniach:* w badaniu GS-US-174-0108, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego, oceniono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fumaranu tenofowiru dizoproksylu ( $n = 45$ ), emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu ( $n = 45$ ) lub entekawiru ( $n = 22$ ) u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W grupie leczonej fumaranem tenofowiru dizoproksylu, początkowa średnia wartość CPT wynosiła 7,2, średnie miano DNA HBV wynosiło 5,8  $\log_{10}$  kopii/ml, a średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 61 j./ml. Czterdzieści dwa procent (19/45) pacjentów było przez przynajmniej 6 miesięcy leczonych lamiwudyną, 20% (9/45) było uprzednio leczonych adefowirem dipiwoksylu, a u 9 z 45 pacjentów (20%) występowały początkowo mutacje związane z opornością na lamiwudynę i (lub) adefowir dipiwoksylu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa było zaprzestanie leczenia z powodu działania niepożądanego oraz potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do  $\geq 0,5$  mg/dl lub potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynoszące  $< 2$  mg/dl.

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

Podsumowując, dane pochodzące z tego badania są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć jakiekolwiek ostateczne wnioski odnośnie porównania emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu w stosunku do fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz poniższa tabela 6).

**Tabela 6: parametry bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby w 48. tygodniu**

|                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Badanie 174-0108</b>                                              |                                                                                                |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tenofowir dizoproksylu<br>245 mg (w postaci<br>fumaranu)<br>(n = 45) | Emtrycytabina 200 mg<br>+ tenofowir<br>dizoproksylu 245 mg (w<br>postaci fumaranu)<br>(n = 45) | Entekawir<br>(0,5 mg lub 1 mg)<br>n = 22 |
| <b>Brak tolerancji</b><br>n (%) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                 | 3 (7%)                                                               | 2 (4%)                                                                                         | 2 (9%)                                   |
| <b>Potwierdzone<br/>zwiększenie stężenia<br/>kreatyniny w surowicy<br/>do <math>\geq 0,5</math> mg/dl w<br/>porównaniu do wartości<br/>początkowej lub<br/>potwierdzone stężenie<br/>fosforanów w surowicy<br/>wynoszące <math>&lt; 2</math> mg/dl</b><br>n (%) <sup>b</sup> | 4 (9%)                                                               | 3 (7%)                                                                                         | 1 (5%)                                   |
| <b>DNA HBV n (%)</b><br>$< 400$ kopii/ml<br>n (%)                                                                                                                                                                                                                            | 31/44 (70%)                                                          | 36/41 (88%)                                                                                    | 16/22 (73%)                              |
| <b>AIAT n (%)</b><br>Prawidłowa aktywność<br>AIAT                                                                                                                                                                                                                            | 25/44 (57%)                                                          | 31/41 (76%)                                                                                    | 12/22 (55%)                              |
| <b><math>\geq 2</math> punkty obniżenia<br/>CPT w porównaniu do<br/>wartości początkowej</b><br>n (%)                                                                                                                                                                        | 7/27 (26%)                                                           | 12/25 (48%)                                                                                    | 5/12 (42%)                               |
| <b>Średnia zmiana w skali<br/>CPT w porównaniu do<br/>wartości początkowej</b>                                                                                                                                                                                               | -0,8                                                                 | -0,9                                                                                           | -1,3                                     |
| <b>Średnia zmiana w skali<br/>MELD (<i>Model for End-<br/>Stage Liver Disease</i>) w<br/>porównaniu do wartości<br/>początkowej</b>                                                                                                                                          | -1,8                                                                 | -2,3                                                                                           | -2,6                                     |

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

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

**Oporność kliniczna:** u czterystu dwudziestu sześciu pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) i pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176) oceniano zmiany genotypowe w polimerazie HBV w stosunku do stanu początkowego. Badania genotypowe wykonane u wszystkich pacjentów początkowo przydzielonych losowo do grupy fumaranu tenofowiru dizoproksylu (tzn. z wyjątkiem pacjentów otrzymujących leczenie adefowirem dipiwoksylu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, a następnie leczenie fumaranem tenofowiru dizoproksylu z zastosowaniem metody otwartej próby), z mianem DNA HBV  $> 400$  kopii/ml w 48. tygodniu (n = 39), w 96. tygodniu (n = 24), w 144. tygodniu (n = 6), w 192. tygodniu (n = 5) i w 240. tygodniu (n = 4), otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w monoterapii wykazały, że nie wystąpiły mutacje związane z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

W badaniu GS-US-174-0108 45 pacjentów (w tym 9 pacjentów z mutacjami związanymi z opornością na lamiwudynę (lub) adefowiru dipiwoksylu na początku badania) otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu przez okres do 48 tygodni. Dane genotypowe z porównanych parami szczepów HBV, wyizolowanych na początku oraz w trakcie leczenia, były dostępne dla 6/8 pacjentów z mianem DNA HBV > 400 kopii/ml. W tych wyizolowanych szczepach nie zidentyfikowano substytucji aminokwasowych związanych z opornością na fumaran tenofowiru dizoproksylu.

Dzieci i młodzież: w badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych pacjentów w wieku 12 do < 18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało fumaran tenofowiru dizoproksylu (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem (OBR, ang. optimised background regimen) przez 48 tygodni. Początkowa średnia liczba komórek CD4 wynosiła 374 komórek/mm<sup>3</sup>, a początkowa średnia liczba kopii RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,6 log<sub>10</sub> kopii/ml. Pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia ważona w czasie zmiana w stosunku do wartości początkowej liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu do 24. tygodnia (DAVG<sub>24</sub>). Po dodaniu fumaranu tenofowiru dizoproksylu nie zaobserwowano dodatkowej korzyści w stosunku do OBR w porównaniu z placebo (odpowiednio DAVG<sub>24</sub> -1,58 log<sub>10</sub> kopii/ml w porównaniu z -1,55 log<sub>10</sub> kopii/ml, p = 0,55). Mutacja K65R rozwinęła się u jednej osoby w grupie otrzymującej fumaran tenofowiru dizoproksylu.

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

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pochodzące z tego badania nie przemawiają za stosowaniem produktu Viread u młodzieży.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wełnianie: po podaniu doustnym fumaranu tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV, fumaran tenofowiru dizoproksylu zostaje szybko wchłonięty i ulega przemianie do tenofowiru. Podawanie z posiłkiem wielokrotnych dawek fumaranu tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV powodowało wystąpienie średnich (%CV, współczynnik zmienności - ang. coefficient of variation) wartości C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> oraz C<sub>min</sub> tenofowiru odpowiednio 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml oraz 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksymalne stężenia tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu na czczo oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu z pożywieniem. Biodostępność tenofowiru z fumaranu tenofowiru dizoproksylu po doustnym podaniu pacjentom na czczo wynosiła około 25%. Podanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem o

wysokiej zawartości tłuszczów podwyższyło biodostępność po podaniu doustnym, ze zwiększeniem wartości AUC tenofowiru o około 40% i wartości  $C_{\max}$  o około 14%. Po przyjęciu przez pacjentów będących po posiłku pierwszej dawki fumaranu tenofowiru dizoproksylu, uśredniona wartość  $C_{\max}$  w surowicy mieściła się w przedziale między 213 a 375 ng/ml. Jednakże podawanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

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

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

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

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

Liniiowość lub nieliniiowość: parametry farmakokinetyczne tenofowiru były niezależne od dawki fumaranu tenofowiru dizoproksylu w granicach 75 do 600 mg i na żadnym poziomie dawkowania nie wpływało na nie podawanie wielokrotne.

Wiek: nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

Płeć: ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki tenofowiru u kobiet nie wskazują zasadniczych zależności od płci pacjenta.

Pochodzenie etniczne: nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież: farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich pacjentów (w wieku 12 do < 18 lat), zakażonych HIV-1, o masie ciała  $\geq 35$  kg. Średnie ( $\pm$  SD)  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  wynoszą odpowiednio  $0,38 \pm 0,13$  µg/ml i  $3,39 \pm 1,22$  µg·h/ml. Narażenie na działanie tenofowiru, występujące u nastoletnich pacjentów otrzymujących doustne dawki dobowe wynoszące 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu), było podobne do narażenia występującego u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu).

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub z zaburzeniami czynności nerek.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby: pacjentom niezakażonym HIV, niezakażonym HBV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{max}$  oraz  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

kroscarmeloza sodowa

laktoza jednowodna

magnezu stearynian (E572)

celuloza mikrokryształiczna (E460)

skrobia żelowana (bez glutenu)

*Otoczka:*

glicerolu trioctan (E1518)

hypromeloza (E464)

barwnik indygo karmin aluminiowy (E132)

laktoza jednowodna

tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzona w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 lutego 2007

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją 8.1 RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami, uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z następnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

### PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viread 245 mg tabletki powlekane  
Tenofovir dizoproksylu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka powlekana zawiera 245 mg tenofoviru dizoproksylu (w postaci fumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
3 butelki po 30 tabletek powlekanych.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/200/001 30 tabletek powlekanych.  
EU/1/01/200/002 3 butelki po 30 tabletek powlekanych.

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Viread [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Viread 245 mg tabletki powlekane

Tenofowir dizoproksylu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread
3. Jak przyjmować lek Viread
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viread
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Viread i w jakim celu się go stosuje

Lek Viread zawiera substancję czynną *tenofowir dizoproksylu*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwirusowym* czyli *przeciwwirusowym* lekiem stosowanym w leczeniu zakażeń HIV lub HBV lub obu tych zakażeń. Tenofowir jest *nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*. Substancja ta jest na ogół określana jako NRTI i działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymów (w HIV *odwrotnej transkryptazy*, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B - *polimerazy DNA*), mających kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusów. W przypadku HIV lek Viread należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia zakażeń HIV.

**Lek Viread stosowany jest w leczeniu osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).**

**Lek Viread jest stosowany również w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), u osób dorosłych.**

Pacjent nie musi mieć HIV, aby być leczony lekiem Viread na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

**Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV.** U osób przyjmujących Viread wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

Możliwe jest również przeniesienie HIV lub HBV na inne osoby, dlatego też ważne jest zachowywanie środków bezpieczeństwa, aby uniknąć zakażenia innych osób.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viread

### Kiedy nie przyjmować leku Viread

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na tenofowir, fumaran tenofowiru dizoproksylu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymienionych w punkcie 6.

**Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza i nie przyjmować leku Viread.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viread należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Należy uważać, aby nie zarazić innych osób.** Lek Viread nie zmniejsza ryzyka przeniesienia HIV lub HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew. Należy nadal stosować środki ostrożności, aby temu zapobiec.
- **Jeśli pacjent przebył chorobę nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.** Lek Viread może szkodliwie oddziaływać na nerki. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz, w celu oceny czynności nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi i zalecić rzadsze przyjmowanie tabletek. Nie należy zmniejszać przepisanej dawki, chyba że zlecił to lekarz. Również w trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek.

Leku Viread na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz *Inne leki i lek Viread*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **Schorzenia kości.** U niektórych pacjentów z HIV poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Schorzenia kości (czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, należy skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni lekami przeciwretrowirusowymi, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może zalecić przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

**Należy zwracać uwagę na możliwe objawy kwasicy mleczanowej** (nadmiaru kwasu mlekowego we krwi) po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread. Możliwe objawy kwasicy mleczanowej to:

- pogłębiony, szybki oddech
- senność
- nudności, wymioty i ból brzucha.

- To rzadkie, lecz poważne działanie niepożądane może powodować powiększenie wątroby i czasami bywa śmiertelne. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, szczególnie ze znaczną nadwagą. Osoby ze schorzeniami wątroby mogą być również bardziej zagrożone wystąpieniem tego stanu. Podczas leczenia lekiem Viread, stan pacjenta powinien być ściśle obserwowany przez lekarza, czy nie występują objawy rozwijającej się kwasicy mleczanowej.
- W leczeniu HIV skojarzona terapia przeciwtretowirusowa (w tym lekiem Viread) może powodować zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (hiperlipemię), zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej w organizmie oraz oporność na insulinę (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

**Pacjenci chorzy na cukrzycę, z nadwagą lub ze zwiększonym stężeniem cholesterolu powinni skonsultować się z lekarzem.**

- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Viread mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Viread należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.** Nie przeprowadzono badań nad lekiem Viread u pacjentów powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Viread będą pozostawać pod kontrolą lekarską.

#### **Dzieci i młodzież**

- **Leku Viread nie należy podawać dzieciom ani młodzieży poniżej 18. roku życia.**

#### **Inne leki i lek Viread**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Nie przerywać przyjmowania leków przeciw HIV** przepisanych przez lekarza podczas rozpoczynania przyjmowania leku Viread, jeśli występuje jednocześnie HBV i HIV.
- **Nie przyjmować leku Viread** równocześnie z jakimikolwiek lekami zawierającymi fumaran tenofowiru dizoproksylu. Nie przyjmować leku Viread równocześnie z lekami zawierającymi adefowir dipiwoksylu (lek stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B).
- **Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków, które mogą uszkadzać nerki.**

Takich jak:

- aminoglikozydy, pentamidyna lub wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych)
- amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych)
- foskarnet, gancyklowir lub cydofowir (w zakażeniach wirusowych)
- interleukina-2 (w leczeniu raka)
- adefowir dipiwoksylu (w HBV)
- takrolimus (do supresji układu immunologicznego)

- **Inne leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Viread i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększać stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających fumaran tenofowiru dizoproksylu i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.

### **Lek Viread z jedzeniem i piciem**

- **Lek Viread przyjmować z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- **Leku Viread nie należy przyjmować w okresie ciąży** bez szczegółowego przedyskutowania tej kwestii z lekarzem. Chociaż istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania leku Viread przez ciężarne kobiety, zazwyczaj nie stosuje się go, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.
- **Należy zapobiegać zajściu w ciążę** podczas leczenia lekiem Viread. Konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę.
- **Jeśli pacjentka jest w ciąży** lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia możliwych działań niepożądanych oraz korzyści i zagrożeń, wynikających dla niej i dla dziecka ze stosowanej terapii przeciwretrowirusowej.
- **Jeśli pacjentka przyjmowała lek Viread** w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki takie, jak Viread (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia wirusem przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- **Podczas przyjmowania leku Viread pacjentka nie powinna karmić piersią**, ponieważ substancja czynna tego leku przenika do mleka u ludzi.
- Kobiety zakażone HIV lub HBV nie powinny karmić piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV z mlekiem na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Viread może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Viread odczuwa się zawroty głowy, **nie prowadzić pojazdów**, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

### **Lek Viread zawiera laktozę**

**Przed przyjęciem leku Viread należy powiedzieć lekarzowi o nietolerancji laktozy lub nietolerancji jakichkolwiek innych cukrów.**

## **3. Jak przyjmować lek Viread**

- **Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka:**

**jedna tabletka przyjmowana jeden raz na dobę z jedzeniem** (na przykład z posiłkiem lub przekąską).

W przypadku znacznych trudności z połykaniem, tabletkę można rozkruszyć czubkiem łyżki. Następnie proszek wymieszać z około 100 ml (pół szklanki) wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i natychmiast wypić.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że zaleci to lekarz.
- **Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami,** lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie leku Viread.
- Jeśli pacjent jest zakażony HBV, lekarz może zaproponować wykonanie badania na HIV, aby sprawdzić, czy u pacjenta występuje jednocześnie zakażenie HBV i HIV.

Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viread**

Pomyłkowe przyjęcie zbyt wielu tabletek leku Viread może prowadzić do zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

**Pominięcie przyjęcia leku Viread**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Viread.

**Jeżeli pominięto dawkę leku Viread i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki,** należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

**Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia następnej dawki (pozostało mniej niż 12 godzin),** nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Viread wystąpią wymioty,** należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku.

**Przerwanie przyjmowania leku Viread**

- Nie przerywać przyjmowania leku Viread bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia lekiem Viread może prowadzić do osłabienia skuteczności zaleconego przez lekarza leczenia. Zanim z jakiegokolwiek powodu przerwie się przyjmowanie leku Viread, należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby. Przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Viread należy również skontaktować się z lekarzem.
- **Jest bardzo ważne, aby pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub równocześnie zakażeni HIV i zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Viread bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Viread wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie się zapalenia wątroby.

Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Możliwe poważne działanie niepożądane: należy natychmiast powiadomić lekarza**

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) to **rzadkie**, ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Objawy niepożądane, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty i ból brzucha.

**Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

#### **Inne możliwe poważne działania niepożądane**

Następujące działanie niepożądane występuje **nierzbyt często** (może ono występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia, uszkodzenie komórek kanalików nerkowych
- zmiany w wynikach badań moczu oraz ból pleców spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek
- rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), które może występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- stłuszczenie wątroby.
- W leczeniu HIV skojarzona terapia przeciwretrowirusowa (obejmująca stosowanie leku Viread) może być przyczyną zmian w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tłuszczu. Mogą one obejmować utratę tłuszczu na nogach, ramionach oraz twarzy, odkładanie się tłuszczu na brzuchu (jamie brzusznej) oraz w innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi oraz nagromadzenie tłuszczu na karku (bawoli kark). Przyczyny oraz długotrwały wpływ tego stanu na zdrowie są do chwili obecnej nieznane.

**Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiło u niego którekolwiek z powyższych poważnych działań niepożądanych, powinien skontaktować się z lekarzem.**

### **Najczęstsze działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **bardzo często** (mogą one występować częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- biegunka, wymioty, nudności, zawroty głowy, wysypka, uczucie osłabienia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą one występować nie częściej niż u 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy, ból żołądka, uczucie zmęczenia, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia.

*Badania mogą również wykazać:*

- zaburzenia czynności wątroby.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni.

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zaburzenia czynności trzustki.

Rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i obniżenie stężenia potasu lub fosforanu we krwi mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane występują **rzadko** (mogą one występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

W leczeniu HIV skojarzona terapia przeciwretrowirusowa może być również przyczyną zwiększonego stężenia tłuszczów we krwi (hiperlipemii) oraz oporności na insulinę. Lekarz przeprowadzi odpowiednie badania dotyczące tych zmian.

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

## 5. Jak przechowywać lek Viread

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Viread

- **Substancją czynną leku jest** tenofowir. Każda tabletka leku Viread zawiera 245 mg tenofowiru dizoproksylu.
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana (bez glutenu), kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian (E572), stanowiące rdzeń tabletki, oraz laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), glicerolu trioctan (E1518) i barwnik indygo karmin aluminiowy (E132), stanowiące otoczkę tabletki. Patrz punkt 2 „Lek Viread zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Viread i co zawiera opakowanie

Tabletki Viread 245 mg mają kształt migdała i jasnoniebieską barwę. Na jednej stronie tabletek występuje oznaczenie „GILEAD” oraz „4331” zaś na drugiej stronie „300”. Tabletki powlekane Viread 245 mg dostępne są w butelkach zawierających 30 tabletek.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:  
Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

Wytwórca:  
Nycomed Oranienburg GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Niemcy

lub

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-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

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**España**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.