

**PŘÍLOHA I**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) tenofovir-disoproxilů dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem ke snižujícímu se používání didanosinu v kombinaci s tenofovir-disoproxilem a vzhledem k tomu, že od roku 2015 nebyly při současném podávání těchto látek hlášeny případy laktátové acidózy, považuje výbor za vhodné, aby byl odstraněn popis varování týkajících se jejich současného podávání z bodu 4.4 v SmPC a úplně odstraněna varování z bodu 4.8 v SmPC, přičemž budou revidovány informace v současné době uvedené v bodě 4.5 SmPC.

Na základě dosud shromážděných údajů při použití tenofovir-disoproxilů v souvislosti s prevencí přenosu infekce virem hepatitidy B (HBV) z matky na dítě (MTCT) bylo přidáno do bodu 4.6 SmPC sdělení s uvedením hlavních údajů o bezpečnosti ze tří studií, ve kterých byl tenofovir-disoproxil v této souvislosti hodnocen.

Na základě aktualizovaného kumulativního zhodnocení laktátové acidózy předloženého držitelem rozhodnutí o registraci se zvláštním zaměřením na 55 nových případů hlášených od posledního hodnocení provedeného v roce 2014 doporučuje výbor PRAC vzhledem k závažnosti těchto případů (2 byly fatální) doplnění sdělení do bodu 4.8 SmPC.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tenofovir-disoproxilů výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tenofovir-disoproxil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

## **PŘÍLOHA II**

### **ZMĚNY V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY REGISTROVANÉ NA VNITROSTÁTNÍ ÚROVNI**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)**

- Bod 4.4

Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (**viz bod 4.5**). ~~Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, které může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné. Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.~~

- Bod 4.5

<b>NRTI</b>		
Didanosin	<p>Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné. Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.</p>	<p>Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> <p><b><u>Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.</u></b></p>

- Bod 4.6

**V literatuře bylo popsáno, že expozice tenofovir-disoproxil ve třetím trimestru těhotenství snižuje riziko přenosu HBV z matky na dítě v případě, že se tenofovir-disoproxil podává matkám, v kombinaci s imunoglobulinem proti hepatitidě B a vakcínou proti hepatitidě B u dětí.**

**Ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních byl celkem 327 těhotným ženám s chronickou infekcí HBV podáván tenofovir-disoproxil (245 mg) jednou denně ve 28. až 32. týdnu těhotenství a 1. až 2. měsíc po porodu; ženy a jejich děti byly sledovány po dobu až 12 měsíců po porodu. Ze získaných údajů nevyplývaly žádné signály týkající se bezpečnosti.**

- Bod 4.8

...

Současné podávání [název léčivého přípravku] a didanosinu se nedoporučuje, protože může mít za následek zvýšené riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné (viz bod 4.4).

...

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *HIV-1 a hepatitida B:*

##### *Porucha funkce ledvin*

Protože [název léčivého přípravku] může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8 *Souhrn bezpečnostního profilu*). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušování léčby tenofovir-disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

##### *Laktátová acidóza*

**U tenofovir-disoproxilu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirotiky byly hlášeny případy laktátové acidózy. U pacientů s predispozičními faktory, jako jsou například pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater nebo pacienti užívající konkomitantní medikaci, u níž je známo, že způsobuje laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-disoproxilem, a to včetně fatálních následků.**

##### *HIV-1:*

##### *Interakce s didanosinem*

Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje, protože má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy smrtelné.