

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Po přezkoumání kumulativního hodnocení bezpečnosti týkajícího se osteopenie/osteoporózy výbor PRAC usoudil, že bod 4.4 SmPC musí být pozměněn, aby byly upraveny informace o účincích na kosti. Obdobně jsou aktualizovány příloha II a příbalová informace.

Po přezkoumání kumulativního hodnocení bezpečnosti u kojících žen v indikaci HBV a aktuálních terapeutických metodických pokynů doporučených postupů pro léčbu HBV výbor PRAC soudí, že bod 4.6 SmPC musí být pozměněn, aby byla u přípravků indikovaných k léčbě HBV zmírněna současná doporučení týkající se kojení. Obdobně je aktualizována příbalová informace

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~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Účinky na kosti

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomeninám, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Tenofovir-disoproxil může také způsobit snížení kostní hustoty (bone mineral density, BMD). U pacientů infikovaných HIV v kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů (GS-99-903), která srovnávala tenofovir-disoproxil se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, byl pozorován malý pokles ~~kostní hustoty (bone mineral density, BMD)~~ v proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Pokles BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami byly významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem ve 144. týdnu. Pokles BMD v proximálním femuru byl významně vyšší v této skupině do 96. týdne. Nicméně zvýšené riziko vzniku zlomenin nebo příznaky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů **v této studii** neprojevily.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. **Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko vzniku zlomenin mají být u** pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, ~~mají být~~ zváženy jiné dostupné ~~dávkovací~~ **terapeutické** režimy.

~~Kostní abnormality (občas přispívající ke zlomeninám) mohou být spojeny s proximální renální tubulopatií (viz bod 4.8).~~

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

...

Účinky na ledviny a kosti u pediatrické populace

...

Účinky na kosti

Tenofovir-disoproxil může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s podáváním tenofovir-disoproxilu na dlouhodobý stav kostí a riziko vzniku zlomenin v budoucnosti jsou ~~nejistější~~ **nejisté** v současné době ~~známy~~ (viz bod 5.1).

- Bod 4.6

Kojení

Obecně platí, že pokud je novorozenec při narození adekvátně léčen/šetřen pro prevenci hepatitidy B, může matka s hepatitidou B kojit své dítě.

~~Bylo prokázáno, že tenofovir~~ Tenofovir **se vylučuje** do lidského mateřského mléka- **ve velmi nízkých hladinách a expozice kojenců mateřským mlékem je považována za zanedbatelnou. Ačkoli jsou dlouhodobé údaje omezené, nebyly u kojenných dětí hlášeny žádné nežádoucí účinky a matky infikované HBV užívající tenofovir-disoproxil mohou kojit.** ~~Informace o účincích tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se tenofovir-disoproxil během kojení nemá podávat.~~

Jako obecné pravidlo se doporučuje, aby **matky** ~~ženy~~ infikované HIV a ~~HBV~~ nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV a ~~HBV~~ na kojence.

Příloha II

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

...

- že tenofovir-disoproxil může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s podáváním tenofovir-disoproxilu na dlouhodobý stav kostí a riziko vzniku zlomenin v budoucnosti ~~nejsou-~~ v současné době u pediatrických pacientů **známy/nejisté.**

Příbalová informace

- Bod 2
- **Kostní poruchy ...**

Dospělí pacienti:

Kostní poruchy (**projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a** někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). **Pokud máte bolest kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.**

Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty. Nejvýraznější úbytek kostní hmoty byl pozorován v klinických studiích, kdy byli pacienti léčeni tenofovir-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibítoem proteázy.

Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

Pokud víte, že trpíte osteoporózou, informujte o tom svého lékaře. U pacientů s osteoporózou je vyšší riziko zlomenin.

Dospívající/pediatřiční pacienti:

Kostní poruchy (**projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí** a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). **Pokud má Vaše dítě bolesti nebo zlomeniny, informujte o tom lékaře svého dítěte.**

Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty. Nejvýraznější úbytek kostní hmoty byl pozorován v klinických studiích, kdy byli pacienti léčeni tenofovir-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibítorem proteázy.

Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

Pokud Vaše dítě trpí osteoporózou, informujte o tom lékaře svého dítěte. U pacientů s osteoporózou je vyšší riziko zlomenin.

Těhotenství a kojení

...

Dospělí pacienti:

- V průběhu léčby tenofovir disoproxilem nekojte, protože léčivá látka obsažená v tomto léčivém přípravku je přenášena do mateřského mléka.
- **Jste-li matka infikovaná HBV a Vaše dítě dostalo léčbu k prevenci přenosu viru hepatitidy B při narození, můžete být schopná kojít své dítě, ale nejprve se poradte s lékařem, abyste získala více informací.**
- Jste-li **matka** ~~žena~~ infikovaná HIV, ~~nebo HBV~~ nekojte, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojence.

Dospívající/pediatřiční pacienti:

- **Pokud Vaše dcera má HBV a její dítě dostalo léčbu k prevenci přenosu viru hepatitidy B při narození, může být schopná kojít své dítě, ale nejprve se poradte s lékařem Vaší dcery, abyste získali více informací.** V průběhu léčby tenofovir disoproxilem Vaše dcera nesmí kojít, protože léčivá látka obsažená v tomto léčivém přípravku je přenášena do mateřského mléka.
- **Pokud** Vaše dcera **má HIV**, nesmí kojít, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojence.