

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan, 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 155 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helesinised ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga $12,20 \pm 0,20$ mm, mille ühel küljel on pime trükk „TN245“ ja teisel küljel „M“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Täiskasvanutel on tenofoviirdisoproksiili efektiivsus HIV-1 infektsiooni raviks tõestust leidnud ühes uuringus, kus osalesid eelnevalt ravimata patsiendid, kaasa arvatud suure viiruse hulgaga ($> 100\,000$ koopiat/ml) patsiendid, ning uuringutes, kus tenofoviirdisoproksiil lisati stabiilsele baasravile (peamiselt kolmekomponentne ravi) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kellel puudus varane viroloogiline vastus ($< 10\,000$ koopiat/ml, enamikul patsientidest < 5000 koopiat/ml).

Tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes on nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitori suhtes resistentsed või kellel esineb toksilisus, mis ei võimalda kasutada esmaavaliku ravimeid.

Tenofoviirdisoproksiili määramine raviks varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi varem saadud ravil.

B-hepatiidi infektsioon

Tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud viiruse aktiivne replikatsioon, püsivalt kõrgeenenud seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus ja histoloogiliselt tõendatud aktiivne põletik ja/või fibroos (vt lõik 5.1);
- tõendatud lamivudiinresistentne B-hepatiidi viirus (vt lõigud 4.8 ja 5.1);

- dekompenseeritud maksahaigus (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, st viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgenenud ALAT aktiivsus seerumis või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ja/või kroonilise B-hepatiidi ravivõime kogunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav tenofoviirdisoproksiili annus HIV või kroonilise B-hepatiidi raviks on 245 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga.

Otsus ravida lapsi (noorukid) peab põhinema individuaalse patsiendi vajaduste hoolikal kaalumisel ja vastavalt kehtivatele laste ravijuhenditele ja ravieelsele histoloogilisele leiule. Pikaajalise viroloogilise supressiooni kasu jätkuravi korral tuleb hinnata pikaajalise ravi riski suhtes, sealhulgas resistentse B-hepatiidi viiruse teke ning pikaajalise ravi teadmata toimed luudele ja neerude toksilisusele (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist HBeAg-positiivse kroonilise B-hepatiidi põhjustatud kompenseeritud maksahaigusega lastel peab olema seerumi ALAT sisaldus püsivalt tõusnud vähemalt 6 kuud ja HBeAg-negatiivsetel lastel vähemalt 12 kuud.

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel ja noorukitel

Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Ravi võib katkestada järgmiselt:

- HBeAg positiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 12 kuud pärast kinnitust leidnud HBe serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga kahes järjestikusel seerumiproovis vähemalt 3...6-kuulise vahega) või HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni (vt lõik 4.4). Pärast ravi katkestamist tuleb regulaarselt jälgida seerumi ALAT ja HBV DNA tasemeid, et avastada haiguse võimalikku hilinenud viroloogilist taastumist.
- HBeAg negatiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni. Ravi lõpetamist võib kaaluda ka pärast stabiilse viroloogilise supressiooni saavutamist (st vähemalt 3 aastat) eeldusel, et ravi lõpetamise järgselt jälgitakse regulaarselt seerumi ALAT ja HBV DNA tasemeid, et tuvastada hilist viroloogilist taasägenemist. Pikaajalise, üle 2 aasta kestva ravi korral on soovitatav patsienti regulaarselt hinnata, et veenduda valitud ravi jätkamise sobivuses patsiendile.

Dekompenseeritud maksahaiguse või tsirroosiga täiskasvanud patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada.

HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellele tahke ravimvorm ei sobi, võib kontrollida teiste sobivate ravimvormide saadavust.

Tenofovir disoproxil Mylan on saadaval ainult 245 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Kontrollida võib teiste sobivate ravimvormide saadavust.

Lapsed

HIV-1. Noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg, on tenofoviirdisoproksiili soovitatav annus 245 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Vähendatud annustes tenofoviirdisoproksiili kasutatakse HIV-1 infektsiooni raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat. Kuna Tenofovir disoproxil Mylan on saadaval ainult 245 mg õhukese polümeerikattega tablettidena, ei sobi see kasutamiseks lastel 2 kuni < 12 aastat. Kontrollida võib teiste sobivate ravimvormide saadavust.

Tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus HIV-1 infektsiooniga lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Krooniline B-hepatiit. Noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg, on tenofoviirdisoproksiili soovitatav annus 245 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ravi optimaalne kestus on hetkel teadmata.

Tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad < 35 kg, ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellele tahke ravimvorm ei sobi, võib kontrollida teiste sobivate ravimvormide saadavust.

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsiendil jääb tenofoviirdisoproksiili üks annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, tuleb manustada tenofoviirdisoproksiili annus võimalikult ruttu koos toiduga ja seejärel jätkata plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul, kui patsiendil on jäänud tenofoviirdisoproksiili annus vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid tuleb jätkata plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast tenofoviirdisoproksiili võtmist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast tenofoviirdisoproksiili võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

Eripopulatsioonid

Eakad

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviir eritub neerude kaudu ning neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb tenofoviiri kontsentratsioon veres.

Täiskasvanud

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) täiskasvanud patsientidel on vähe andmeid ning andmeid pikaajalise ohutuse kohta kerge neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) patsientidel ei ole hinnatud. Seetõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel ainult juhul, kui leitakse, et ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Tenofoviirdisoproksiili igapäevase annuse vähendamiseks on soovitatav täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, sh hemodialüüsi saavad patsiendid, kasutada tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanuleid.

Kerge neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min)

Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmete alusel toetatakse kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel 245 mg tenofoviirdisoproksiili manustamist üks kord ööpäevas.

Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min)

Kuna väiksema annuse manustamine ei ole 245 mg tabletiga võimalik, võib sellisel juhul 245 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamise vahe olla pikem. Tenofoviirdisoproksiili võib manustada 245 mg iga 48 tunni järel, lähtudes ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-negatiivsetel ja B-hepatiidi viirusega mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, sh hemodialüüsi nõudev lõppstaadiumis neeruhaigus, kuid seda annust ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid

Annust ei ole võimalik täpselt kohandada, kuna teiste tugevustega tablette ei ole saadaval, mistõttu ei soovitata seda ravimit sellel patsientide rühmal kasutada. Alternatiivse ravi puudumise korral võib kasutada pikendatud annustamisintervalle järgmiselt.

Raske neerufunktsiooni kahjustus: 245 mg tenofoviirdisoproksiili võib manustada iga 72...96 tunni järel (annustamine kaks korda nädalas).

Hemodialüüsi saavad patsiendid: 245 mg tenofoviirdisoproksiili võib manustada iga 7 päeva järel pärast hemodialüüsi protseduuri lõppu.*

Neid annuse intervallide korrigeerimisi ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Modelleerimine on näidanud, et annuse intervalli pikendamine, kasutades tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tablette, ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

* Üldjuhul manustamine üks kord nädalas (eeldusel, et nädalas on kolm hemodialüüsi protseduuri, kestusega ligikaudu 4 tundi) või pärast 12-tunnise kogukestvusega hemodialüüsi.

Puuduvad annustamissoovitused hemodialüüsi mittesaavatele patsientidele kreatiniini kliirensiga < 10 ml/min.

Lapsed

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamisel kroonilise B-hepatiidiga ja samaaegse HIV-infektsiooniga või HIV-infektsioonita patsiente tuleb hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tenofovir disoproxil Mylani tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

Siiski, erandjuhtudel võib Tenofovir disoproxil Mylani 245 mg õhukese polümeerikattega tableti enne manustamist lahustada vähemalt 100 ml vees või apelsini- või viinamarjamahlas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Enne ravi alustamist tenofoviirdisoproksiiliga tuleb kõikidele HBV-infektsiooniga patsientidele pakkuda võimalust teha HIV antikehade test (vt allpool „*Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon*“).

Krooniline B-hepatiit

Patsiente tuleb teavitada, et ei ole tõestatud, et tenofoviirdisoproksiil takistab HBV ülekandumist teistele sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt rakendama sobivaid ettevaatusabinõusid.

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

- Tenofovir disoproxil Mylani ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.
- Tenofovir disoproxil Mylani ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.
- Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

HIV-patsientidel on varajases staadiumis kirjeldatud virooloogilise vastuse puudumise kõrget astet ning resistentsuse ilmnemist, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga ühekordse ööpäevase annusena.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

Tenofoviir eritub põhiliselt neerude kaudu. Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust, kreatiini taseme tõusu, hüpofosfaateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (sh Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist tenofoviirdisoproksiiliga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiini kliirens ja jälgida ka neerufunktsiooni (kreatiini kliirensit ja seerumi fosfaati) kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriskiga patsientidel tuleb neerufunktsiooni sagedamini jälgida.

Neerufunktsiooni käsitlemine

Kui ükskõik millisel tenofoviirdisoproksiili saaval täiskasvanud patsiendil on seerumi fosfaadikontsentratsioon < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiini kliirens langeb < 50 ml/min, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Ka tuleb tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamise vajadust kaaluda täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2). Kui tenofoviirdisoproksiili ja nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine ei ole välditav, tuleb neerufunktsiooni kontrollida iga nädal.

Tenofoviirdisoproksiili ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd) kasutamise

alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos MSPVAdega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Neerufunktsiooni kahjustuse suuremast riskist on teatatud patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonis ritonaviiriga või võimendatud proteaasi inhibiitori kobitsistaadiga. Nendel patsientidel tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5). Neerufunktsiooniga seotud riskifaktoritega patsientidel tuleb hoolikalt hinnata tenofoviirdisoproksiili manustamist koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Tenofoviirdisoproksiili kasutamist ei ole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kes saavad ravimeid, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, milles osalevad transportvalgud – inimese orgaaniline anioon-transportüsteem hOAT (*human organic anion transporter*) 1 ja 3 või mitme ravimi suhtes resistentne valk MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*) (nt teadaolevalt nefrotoksiline preparaat tsidofoviir). Need renaalsed transportvalgud võivad olla vastutavad tenofoviiri ja tsidofoviiri tubulaarsekretsiooni ja osaliselt ka eritumise eest neerude kaudu. Järelikult võib nimetatud ravimite koosmanustamisel, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, milles osalevad transportvalgud hOAT 1 ja 3 või MRP 4, muutuda nende farmakokineetika. Välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik, ei ole nende ravimite, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, samaaegne manustamine soovitatav, ent kui see on vältimatu, tuleb neerufunktsiooni kontrollida iga nädal (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviirdisoproksiili ohutust neerudele neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) on uuritud väga vähesel määral.

Täiskasvanud patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi saavad patsiendid

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on vähe andmeid. Seetõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada ainult sel juhul, kui leitakse, et ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi, ei ole soovitatav tenofoviirdisoproksiili kasutada. Alternatiivse ravi puudumise korral tuleb kohandada manustamisintervalli ja jälgida hoolikalt neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime luudele

Luukahjustused, nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud kliinilises uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud täiskasvanud patsientidel, täheldati mõlemas ravigrupis reieluukaela ja lülisamba LMT vähest langust. Lülisamba LMT langused ja muutused luu biomarkerites olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravigrupis 144. nädalal. Reieluukaela LMT langus oli kuni 96. nädalani selles grupis oluliselt suurem. Siiski ei olnud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude kõrgendatud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Teistes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit.

Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga, osteoporoosiga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

Pikaajalised toimed luude ja neerude toksilisusele ei ole täpselt teada. Lisaks ei ole võimalik täielikult kindlaks teha neerude toksilisuse pöörduvust. Seega soovitatakse multidistsiplinaarset lähenemist iga üksikjuhu kohta ravi võimalike ohtude ja oodatava kasu piisavaks hindamiseks, ravi ajal (sh ravi katkestamise üle otsustamine) vajaliku jälgimise üle otsustamiseks ja täiendavate meetmete vajaduse kaalumiseks.

Toime neerufunktsioonile

Kliinilises uuringus GS-US-104-0352 (vt lõigud 4.8 ja 5.1) on HIV-1 infektsiooniga lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat teatatud neerudega seotud kõrvaltoimetest, neerude proksimaalsest tubulopaatiast.

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni (kreatiiniini kliirens ja seerumi fosfaat) tuleb hinnata enne ravi ja jälgida ravi ajal, nagu täiskasvanutelgi (vt eespool).

Neerufunktsiooni käsitlemine

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on ükskõik millisel tenofoviirdisoproksiili saaval lapsel kinnitatud andmeil < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Neerufunktsiooni häirete kahtluse või esinemise korral on vajalik nefroloogi konsultatsioon, et kaaluda tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamise vajadust. Tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

Kehtivad samad soovitusel mis täiskasvanutele (vt eespool).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõik 4.2). Neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei tohi tenofoviirdisoproksiili ravi alustada ning see tuleb katkestada lastel, kellel kujuneb tenofoviirdisoproksiili ravi ajal neerufunktsiooni kahjustus.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. LMT muutustega seotud tenofoviirdisoproksiili toimed luude pikaajalisele tervisele ning luumurru risk tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

Luukahjustuse esinemise või kahtluse korral lastel on vajalik endokrinoloogi ja/või nefroloogi konsultatsioon.

Maksahaigused

Ohutuse ja efektiivsuse andmed siiratud maksaga patsientide kohta on väga piiratud.

Andmed tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta HBV-infektsiooniga patsientidel, kellel on dekompenseeritud maksahaigus ja Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoor > 9, on piiratud. Neil patsientidel võib olla suurem risk tõsiste maksa või neerudega seotud kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu tuleb sellel patsientide rühmal hoolikalt jälgida maksa ja sapiteede ning neerudega seotud parameetreid.

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastase ravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne üldjuhul nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega seerumi bilirubiinitaseme

tõusu ega maksa dekompensatsiooni. Tsirroosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ägenemine pärast ravi katkestamist. Hepatiidi ägenemisi on esinenud ka patsientidel, kes on B-hepatiidi ravi katkestanud. Ravijärgsed ägenemised on tavaliselt seotud HBV DNA taseme tõusuga ja enamik neist näib mööduvat iseenesest. Siiski on esinenud ka raskeid, sealhulgas surmaga lõppenud ägenemisi. Vähemalt 6 kuu jooksul pärast B-hepatiidi ravi katkestamist, peab korduvalt jälgima nii kliinilisi kui ka laboratoorseid maksafunktsiooni näitajaid. Vajaduse korral võib olla vajalik alustada uuesti B-hepatiidi ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni.

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel on maksaga seotud ägenemised eriti rasked ja mõnikord surmaga lõppevad.

Samaaegne C- või D-hepatiidi infektsioon. Tenofoviiri efektiivsuse kohta samaaegse C- või D-hepatiidi viiruse infektsiooniga patsientidel andmed puuduvad.

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. Resistentse tekkimise ohu tõttu HIV suhtes, võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viirusvastaste ravimitega

On ilmnunud, et tenofoviirdisoproksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga tõstab tenofoviiri plasmakontsentratsiooni, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviir või kobitsistaat) sisaldava HIV raviskeemiga. Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri manustamisel samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir), tuleb arvestada võimaliku riski ja kasu suhet, eriti neerufunktsiooni kahjustuse kõrgenenud riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide

kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviirusvastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskasused.

Eakad

Tenofoviirdisoproksiili kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel tenofoviirdisoproksiiliga.

Tenofovir disoproxil Mylani 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro saadud uuringutulemuste ja tenofoviiri teadaoleva eritumismehhanismi põhjal on võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimeteks tenofoviiri ja teiste ravimite vahel väike.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

Kuna tenofoviir elimineerub eelkõige neerude kaudu, võib tenofoviirdisoproksiili samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel transportvalkude hOAT 1, hOAT 3 või MRP 4 kaudu eritatavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir), suurendada tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Sellised ravimid on näiteks aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

Kuna takroliimus võib neerufunktsiooni kahjustada, on selle samaaegsel kasutamisel tenofoviirdisoproksiiliga soovitatav hoolikas jälgimine.

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega (tõus on näidatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutusteta kui „↔“, kaks korda ööpäevas kui „b.i.d.“ ja üks kord ööpäevas kui „q.d.“).

Tabel 1. Tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atasanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atasanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiini süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	<p>Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).</p> <p>Didanosiini suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforülitid (s.t aktiivse) didanosiini hulka. Vähendatud didanosiini annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.</p>
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).
Entekaviir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili samaaegsel manustamisel entekaviiriga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
C-hepatiidi vastased viirusvastased ained		
Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
<p>Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegselt manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegselt manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviri ir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviri in/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategoria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviir/velpatasviir / voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegselt manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviir (400 mg q.d.) + efaviirens/emtritsitabiin / tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efaviirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

¹ Ledipasviiri/sofosbuviiriga samaaegsel manustamisel saadud andmed. Vaheldumisi manustamine (12-tunniste vahedega) andis sarnased tulemused.

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

³ Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidel.

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

Tenofoviirdisoproksiili samaaegsel manustamisel emtritsitabiini, lamivudiini, indinaviiri, efavirensi, nelfinaviiri, sakvinaaviiri (ritonaviiriga võimendatud), metadooni, ribaviriini, rifampitsiini, takroliimuse ega hormonaalse kontratseptiivi norgestimaadi/etinüülöstradiooliga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Tenofoviirdisoproksiili tuleb võtta koos toiduga, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et tenofoviirdisoproksiil ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Tenofoviirdisoproksiili kasutamist raseduse ajal võib kaaluda kui see on vajalik.

Kirjanduses on andmeid, et tenofoviirdisoproksiili ekspositsioon on raseduse kolmanda trimestri ajal vähendanud HBV ülekandumise riski emalt lapsele, juhul kui lisaks B-hepatiidi immunoglobuliini ja B-hepatiidi vaktsiini manustamisele lapsele antakse emale tenofoviirdisoproksiili.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus manustati kokku 327 kroonilise HBV-ga rasedale naisele alates 28. kuni 32. rasedusnädalast kuni 1 või 2 sünnitusjärgse kuuni üks kord ööpäevas tenofoviirdisoproksiili (245 mg); naised ja nende lapsed jälgiti kuni 12 sünnitusjärgse kuu jooksul. Nendest andmetest ei ilmnenud viiteid ohutusega seotud riskidele.

Imetamine

Üldjuhul, kui vastsündinul on sündimisel B-hepatiidi ennetus asjakohaselt tehtud, võib B-hepatiidiga ema oma last imetada.

Tenofoviir eritub rinnapiima väga madalas kontsentratsioonis ja imikute kokkupuudet rinnapiima kaudu peetakse tähtsusetuks. Kuigi pikaajalisi andmeid on piiratud hulgal, ei ole rinnaga toidetud imikutel kõrvaltoimetest teatatud ja tenofoviirdisoproksiili kasutanud HBV-ga nakatunud emad võivad imetada.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Tenofoviirdisoproksiili toime kohta fertiilsusele on piiratud kliinilised andmed. Loomkatsed ei näita tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb siiski teavitada, et ravi ajal tenofoviirdisoproksiiliga võib tekkida peeringlus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroom), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mis soodustavad luumurdude teket). Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata ligikaudu ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti nähud. Ligikaudu 1% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel on kõrvaltoimete teket oodata ligikaudu ühel neljandikul patsientidest; enamik kõrvaltoimetest on kerged. HBV-infektsiooniga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes esines tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kõrvaltoimena kõige sagedamini iiveldus (5,4%).

Hepatiidi ägenemisi on esinenud nii ravi ajal kui ka patsientidel, kes on B-hepatiidi ravi katkestanud (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koonddtabel

Tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete hindamine põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest kogemustest saadud ohutuse andmetel. Kõik kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2.

HIV-1 kliinilised uuringud. HIV-1 kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel uuringul, kus osales 653 eelnevalt ravitud patsienti, kes said raviks tenofoviirdisoproksiili (n = 443) või platseebot (n = 210) kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega 24 nädala vältel, ning samuti võrdleval kontrollrühmaga topeltpimeuuringul, kus 600 eelnevalt ravimata patsienti said raviks tenofoviirdisoproksiili 245 mg (n = 299) või stavudiini (n = 301) kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga 144 nädala vältel.

B-hepatiidi kliinilised uuringud. HBV kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete hindamine põhineb peamiselt kahel võrdleval kontrollrühmaga topeltpimeuuringul, milles raviti 641 kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsienti 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga ööpäevas (n = 426) või 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ööpäevas (n = 215) 48 nädala jooksul. 384. nädalani jätkuva ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed vastasid tenofoviirdisopoksiili ohutusprofiilile. Pärast esialgset langust, mis oli pärast esimest 4 ravinädalat ligikaudu -4,9 ml/min (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) või -3,9 ml/min/1,73 m² (neeruhaigusega seonduva toitumise muutmise [*modification of diet in renal disease*, MDRD] valemi alusel), oli iga-aastane neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisopoksiili ravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid. Tenofoviirdisopoksiili ohutusprofiili dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel hinnati aktiivset ravi saava kontrollrühmaga topeltpimeuuringus (GS-US-174-0108), milles täiskasvanud patsiente raviti tenofoviirdisopoksiiliga (n = 45) või emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiiliga (n = 45) või entekaviiriga (n = 22) 48 nädalat.

Tenofoviirdisopoksiili rühmas katkestas 7% patsientidest ravi kõrvaltoime tõttu; 9%-l patsientidest suurenes kinnitatud andmeil 48. nädalaks seerumi kreatiniinitase $\geq 0,5$ mg/dl või vähenes kinnitatud andmeil seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl; tenofoviiri sisaldava raviskeemiga ühendatud rühmade ja entekaviiri rühma vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Pärast 168 nädalat tekkis talumatus 16%-l (7/45) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest, 4%-l (2/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 14%-l (3/22) entekaviiri ravirühma patsientidest. 13%-l (6/45) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest, 13%-l (6/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 9%-l (2/22) entekaviiri ravirühma patsientidest leidis kinnitust seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl või seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

168. nädalal oli dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel suremusmäär tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 13% (6/45), emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 11% (5/45) ja entekaviiri ravirühmas 14% (3/22). Hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemismäär oli tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 18% (8/45), emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 7% (3/45) ja entekaviiri ravirühmas 9% (2/22).

Patsientidel, kellel oli CPT-skoori algväärtus kõrge, oli suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4).

Lamivudiinresistentse kroonilise B-hepatiidiga patsiendid. Randomeeritud topeltpimedas uuringus (GS-US-174-0121), kus 280 lamivudiinresistentset patsienti raviti 240 nädala jooksul tenofoviirdisopoksiiliga (n = 141) või emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiiliga (n = 139), tenofoviirdisopoksiilist tingitud uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul esineb kahtlus (vähemalt võimalik) seosele raviga. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2. Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel põhinevate tenofoviirdisopoksiiliga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Tenofoviirdisopoksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpofosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
Sage:	peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ¹ , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia
Sage:	väsimus

¹ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Selle haiguse puudumisel ei ole sellel ilmselt põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

² See kõrvaltoime esines turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud randomeeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ega tenofoviirdisoproksiili laiendatud kättesaadavuse programmis. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid tenofoviirdisoproksiili saavate patsientide koguarvul randomeeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja laiendatud kättesaadavuse programmis (n = 7319).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 and B-hepatiit.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada neerufunktsiooni kahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8 „Ohutusprofiili kokkuvõte“). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast ravi tenofoviirdisoproksiiliga katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

Laktatsidoos

Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiilravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

HIV-1.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviirusvastast kombineeritud ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

Uuringus varem nukleosiididega ravi mittesaanud tenofoviirdisoproksiiliga ravitud patsientidel esines 2,6%-l ravi ajal ALAT taseme tõusu > 10 korda üle normaalse taseme ülempiiri ja > 2 korda üle lähtetaseme. ALAT tase tõusis mediaanselt 8 nädala möödumisel ravi algusest, kadus ravi jätkamisel ja oli enamikul juhtudel seotud viiruse hulga vähenemisega $\geq 2 \log_{10}$ koopiat/ml-ni, mis tavaliselt tekkis enne või samal ajal ALAT taseme tõusuga. Ravi ajal on soovitatav perioodiliselt jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist ilmnenu hepatiidi ägenemise kliinilisi ja laboratoorseid tõendeid (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomeeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), kus osales 184 HIV-1 infektsiooniga last vanuses 2 kuni < 18 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/aktiivse võrdlusravimiga (n = 91) kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed lastel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

Lastel ja noorukitel on teatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel oli LMT Z-skoor tenofoviirdisoproksiili saavatel uuritavatel väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot. HIV-1 infektsiooniga lastel oli LMT Z-skoor tenofoviirdisoproksiilile üle läinud patsientidel väiksem kui uuritavatel, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini sisaldavat raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Uuringus GS-US-104-0352 tenofoviirdisoproksiili saanud 89 lapsest (mediaanne tenofoviirdisoproksiili kasutusaeg 331 nädalat) katkestasid 8 patsienti (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil jäi hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) väärtus 70 ja 90 ml/min/1,73 m² vahele. Nende hulgas esines 3 patsiendil kliiniliselt oluline hinnangulise GFR-i vähenemine, mis paranes pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist.

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0115), kus osales 106 kroonilise B-hepatiidiga noorukit vanuses 12 kuni < 18 aastat, keda raviti 72 nädalat 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 52) või platseeboga (n = 54) ja ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0144), kus osales 89 kroonilise B-hepatiidiga patsienti (vanuses 2 kuni < 12 aastat), keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 60) või platseeboga (n = 29). Tenofoviirdisoproksiiliga ravitud lastel esinenud kõrvaltoimed ühtisid kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

HBV-infektsiooniga lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat on täheldatud LMT vähenemist. LMT Z-skoor, mis ilmnes tenofoviirdisoproksiili saavatel uuritavatel, oli väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Teised eripopulatsioonid

Eakad

Tenofoviirdisoproksiili kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Tenofovir disoproxil Mylaniga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.3) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi.

Käsitlemine

Tenofoviir on eemaldatav hemodialüüsi teel; tenofoviiri mediaanne hemodialüüsi kliirens on 134 ml/min. Ei ole teada, kas tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF07.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Tenofoviirdisoproksiilmaleaat on eelravimi tenofoviirdisoproksiil maleaatsool. Tenofoviirdisoproksiil imendub ja muudetakse aktiivseks toimeaineks tenofoviiriks, mis on nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoog. Seejärel muudetakse tenofoviir raku ensüümide poolt obligaatselt ahelat katkestavaks aktiivseks metaboliidiks tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg on 10 tundi aktiveeritud ja 50 tundi inaktiivsetes perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-1 pöördtranskriptaasi ja HBV polümeraase, seondudes otseselt ja konkureerivalt loomuliku desoksüribonukleotiidsubstraadiga ning katkestades pärast DNA-ga liitumist DNA ahela. Tenofoviirdifosfaat on nõrk raku polümeraaside α , β ja γ inhibiitor. Kontsentratsioonides kuni 300 $\mu\text{mol/l}$ ei ole *in vitro* uuringutes tenofoviir näidanud toimet ka mitokondriaalse DNA sünteesile või piimhappe produktsioonile.

Andmed HIV kohta

HIV-vastane toime in vitro. Wild-type laboratoorse tüve HIV-1_{IIIB} 50% inhibeerimiseks (EC₅₀) vajalik tenofoviiri kontsentratsioon on 1...6 µmol/l lümfoidrakuliinides ja 1,1 µmol/l primaarsete HIV-1 alatüüp B isolaatide vastu perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Tenofoviir on aktiivne ka HIV-1 alatüüpide A, C, D, E, F, G ja O vastu ning HIV_{BaL} vastu primaarsetes monotsüütides/makrofaagides. Tenofoviiril on *in vitro* aktiivsus HIV-2 vastu (EC₅₀ = 4,9 µmol/l MT-4 rakkudes).

Resistentsus. *In vitro* ja mõningatel patsientidel (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) on eristatud HIV-1 tüvesid, millel on vähenenud tundlikkus tenofoviiri suhtes ja millel on pöördtranskriptaasi K65R mutatsioon. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kelle viiruse tüved sisaldavad K65R mutatsiooni (vt lõik 4.4). Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse tenofoviiri suhtes.

Kliinilistes uuringutes hinnati varem ravitud patsientidel tenofoviirdisoproksiili 245 mg HIV-vastast toimet HIV-1 tüvede vastu, mis olid resistentsed nukleosiidi inhibiitorite suhtes. Tulemused näitavad, et patsientidel, kelle HIV sisaldas 3 või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, tekkis väiksem ravivastus ravile 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tenofoviirdisoproksiili mõju eelnevalt ravitud ja eelnevalt ravimata HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel on näidatud vastavalt 48-nädalase ja 144-nädalase kestusega uuringutes.

Uuringus GS-99-907 said 550 eelnevalt ravitud täiskasvanud patsienti platseebot või 245 mg tenofoviirdisoproksiili 24 nädala vältel. Keskmine CD4 rakkude arvu algväärtus oli 427 raku/mm³, keskmine plasma HIV-1 RNA taseme algväärtus oli 3,4 log₁₀ koopiat/ml (78% patsientidest oli viiruse hulk < 5000 koopiat/ml) ja eelneva HIV-vastase ravi keskmine kestus oli 5,4 aastat. 253 patsiendi HIV isolaatide algväärtuse genotüübi analüüsist ilmnis, et 94% patsientidest olid nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud HIV-1 resistentsusmutatsioonid, 58% olid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid ja 48% mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid.

24. nädalal oli aeg-kaalutud keskmine muutus algväärtusest log₁₀ plasma HIV-1 RNA tasemete osas (DAVG₂₄) vastavalt -0,03 log₁₀ koopiat/ml platseebot saanutel ja -0,61 log₁₀ koopiat/ml 245 mg tenofoviirdisoproksiili saanutel (p < 0,0001). Statistiliselt olulist erinevust 245 mg tenofoviirdisoproksiili kasuks täheldati aeg-kaalutud keskmise CD4 rakkude arvu muutuse osas algväärtusest 24. nädalal (DAVG₂₄) (+13 raku/mm³ 245 mg tenofoviirdisoproksiili puhul *versus* -11 raku/mm³ platseebo korral, p-väärtus = 0,0008). Tenofoviirdisoproksiili viirusevastane toime püsis 48 nädala vältel (DAVG₄₈ oli -0,57 log₁₀ koopiat/ml; patsientide osakaal, kelle HIV-1 RNA tase oli vähem kui 400 või 50 koopiat/ml, oli vastavalt 41% ja 18%). Kaheksal (2%) patsiendil, kes said ravi 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga, tekkis K65R mutatsioon esimese 48 nädala jooksul.

144 nädalat kestnud aktiivset ravi saava kontrollrühmaga topeltpime uuring GS-99-903 hindas 245 mg tenofoviirdisoproksiili efektiivsust ja ohutust võrdluses stavudiiniga, kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt retroviirusvastast ravi saanud. Keskmine CD4 rakkude arvu algväärtus oli 279 raku/mm³, keskmine plasma HIV-1 RNA algväärtus oli 4,91 log₁₀ koopiat/ml, 19% patsientidest esines sümptomaatiline HIV-infektsioon ja 18% AIDS. Patsiendid jaotati gruppidesse HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu algväärtuse järgi. 43% patsientidest oli esialgne viiruse hulk > 100 000 koopiat/ml ja 39% oli CD4 rakkude arv < 200 raku/ml.

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvaid andmeid ja retroviirusvastase ravi vahetamist käsitleti kui ebaõnnestumist) analüüsi põhjal oli 48. ravinädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja

alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144. nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

Ravi 48. nädalal oli HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest sarnane mõlemas ravigrupis (-3,09 ja -3,09 log₁₀ koopiat/ml; +169 ja 167 rakku/mm³ vastavalt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini grupis). Ravi 144. nädalal jäi keskmine muutus algväärtusest samaks mõlemas ravigrupis (-3,07 ja -3,03 log₁₀ koopiat/ml; +263 ja +283 rakku/mm³ vastavalt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja stavudiinigrupis). Ravivastust 245 mg tenofoviirdisoproksiilile täheldati olenemata HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu algväärtusest.

K65R mutatsiooni esines veidi suuremal protsendil patsientidest tenofoviirdisoproksiili grupis kui aktiivse kontrolli grupis (2,7% versus 0,7%). Efavirens- või lamivudiiniresistentsus kas eelnes või langes kokku K65R mutatsiooni tekkega kõigil juhtudel. 245 mg tenofoviirdisoproksiili saanute grupis oli kaheksal patsiendil HIV, mis ekspresseeris K65R, nendest seitsmel patsiendil esines see ravi esimese 48 nädala jooksul ja ühel 96. nädalal. Kuni 144. nädalani ei täheldatud enam K65R tekkimist. Tenofoviirdisoproksiili grupis tekkis ühel patsiendil viiruses K70E asendus. Genotüübi- või fenotüübianalüüsist ei ilmnunud muid resistentsuse tekkemehhanisme tenofoviiri suhtes.

Andmed HBV kohta

HBV-vastane toime in vitro. Tenofoviiri viirusevastast toimet *in vitro* HBV vastu hinnati HepG2 2.2.15 rakuliinis. Tenofoviiri EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,14...1,5 µmol ja CC₅₀ väärtused (50% tsütotoksiline kontsentratsioon) > 100 µmol/l.

Resistentsus. Resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes seotud HBV mutatsioone ei ole avastatud (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). Rakupõhistel määramistel ilmnnes HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega lamivudiini ja telbivudiini suhtes seostatavaid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes *wild-type* viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega entekaviiri suhtes seostatavaid tL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnnes 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes *wild-type* viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega adefoviiri suhtes seostatavaid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnnes 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes *wild-type* viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid *wild-type* viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tenofoviirdisoproksiili efektiivsus kompenseeritud ja dekompenseeritud haiguse korral on tõestust leidnud virooloogiliste, biokeemiliste ja seroloogilistel ravivastuste põhjal, mis saadi HBeAg-positiivse ja HBeAg-negatiivse kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel. Ravitud patsientide hulka kuulusid varem ravimata, varem lamivudiini kasutanud, varem adefoviirdipivoksiili kasutanud ja ravi alguses lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili suhtes resistentsusmutatsioone omanud patsiendid. Ravi efektiivsust on tõestatud ka kompenseeritud patsientide histoloogiliste ravivastuste põhjal.

Kogemused kompenseeritud maksahaigusega patsientidega 48. nädalal (uuringud GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103)

Allpool, tabelis 3, on esitatud kahe randomeeritud 3. faasi topeltpimeuuringu tulemused 48-nädalase ravi kohta, milles võrreldi kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsientidel tenofoviirdisoproksiili kasutamist adefoviirdipivoksiiliga. Uuring GS-US-174-0103 viidi läbi 266 (randomeeritud ja ravitud) HBeAg-positiivse patsiendiga ja uuring GS-US-174-0102 viidi läbi 375 (randomeeritud ja ravitud) HBeAg-negatiivse ja HBeAb-positiivse patsiendiga.

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisoproksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg

adefoviirdipivoksiilraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabel 3).

Uuringus GS-US-174-0103 oli patsientide osakaal, kellel normaliseerus ALAT tase ja saavutati HBsAg kadumine 48. nädalaks, tenofoviirdisoproksiili rühmas oluliselt suurem kui adefoviirdipivoksiili rühmas (vt allpool tabel 3).

Tabel 3. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel patsientidel 48. nädalal

Parameeter	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
	245 mg tenofoviir-disoproksiili n = 250	10 mg adefoviir-dipivoksiili n = 125	245 mg tenofoviir-disoproksiili n = 176	10 mg adefoviir-dipivoksiili n = 90
Täielik ravivastus (%)^a	71*	49	67*	12
Histoloogia				
Histoloogiline ravivastus (%) ^b	72	69	74	68
Mediaane HBV DNA vähenemine algväärtusega võrreldes^c (log ₁₀ koopiat/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%)				
< 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%)				
Normaliseeritud ALAT ^d	76	77	68*	54
Seroloogia (%)				
HBeAg kadumine/serokonversioon	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg kadumine/serokonversioon	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-väärtus adefoviirdipivoksiiliga võrreldes < 0,05.

^a Täielikku ravivastust määratletakse HBV DNA tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^b Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemine vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^c Mediaanne HBV DNA vähenemine algväärtusega võrreldes näitab ainult HBV DNA algväärtuse ja määramise avastamispiiri vahet.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

n/a = *not applicable* (ei kohaldata).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seostati avastamispiirist madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]); see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav

kvantifitseerimispiir) patsientide oluliselt suuremat osakaalu, võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102: 91%, 56%; ja uuringus GS-US-174-0103: 69%, 9%).

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli uuringute GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 kokkuvõttes nukleosiididega varem ravitud (n = 51) ja nukleosiididega varem ravimata (n = 375) patsientidel ja algväärtustena normväärtuses ALAT tasemega (n = 21) ja normist erineva ALAT tasemega (n = 405) patsientidel võrreldav. 49 varem nukleosiididega ravitud 51 patsiendist oli kasutanud varem lamivudiini. Täielik ravivastus tekkis 73%-l varem nukleosiididega ravitud ja 69%-l varem nukleosiididega ravimata patsientidest; 90%-l varem nukleosiididega ravitud ja 88%-l varem nukleosiididega ravimata patsientidest saavutati HBV DNA supressioon < 400 koopiat/ml. Kõikidel patsientidel, kellel oli normväärtuses ALAT taseme algväärtus, ja 88%-l patsientidest, kellel oli ALAT taseme algväärtus normist erinev, saavutati HBV DNA supressioon < 400 koopiat/ml.

Kogemus pärast 48 nädalat uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103

Uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 läksid patsiendid pärast 48-nädalast topeltpimedat uuringut (kas 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga või 10 mg adefoviirdipivoksiiliga) ravi katkestamata tenofoviirdisoproksiilravi avatud uuringusse. Uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 jätkas uuringut 384. nädalani vastavalt 77% ja 61% patsientidest. 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal säilitati viiruse supressioon ning biokeemilised ja seroloogilised ravivastused jätkuva tenofoviirdisoproksiilraviga (vt allpool tabelid 4 ja 5).

Tabel 4. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel patsientidel avatud uuringu ravi 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal

Parameeter ^a	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 250						Ümberlülitumine 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 125					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)												
ALAT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Normaliseeritud ALAT ^d												
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg kadumine/ serokonversioon	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Põhineb pikaajalise hindamise (*Long Term Evaluation* = LTE) algoritmil (LTE analüüsil) – nimetajasse on kaasatud nii need patsiendid, kes katkestasid ravi mis tahes ajal enne 384. nädalat seoses protokollis määratletud tulemusnäitajaga, kui ka need patsiendid, kes tegid ravi läbi 384. nädalani.

^b 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring.

^c 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

^e 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring.

^f 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^g 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring.

- ^h 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- ⁱ 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.
- ^j 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- ^k Selle rühma üks patsientidest tunnustati esimest korda HBsAg-negatiivseks 240. nädala visiidil ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HBsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidil.
- ^l 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.
- ^m 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- ⁿ Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (va andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-tenofoviirdisoproksiil) põhjal.
- ^o 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring.
- ^p 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- n/a = not applicable (ei kohaldata).

Tabel 5. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-positiivsetel patsientidel avatud uuringu ravi 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal

Parameeter ^a	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Ümberlülitumine 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
< 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)												
ALAT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Normaliseeritud ALAT ^d												
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg kadumine/ serokonversioon	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Põhineb pikaajalise hindamise (Long Term Evaluation = LTE) algoritmil (LTE analüüsil) – nimetajasse on kaasatud nii need patsiendid, kes katkestasid ravi mis tahes ajal enne 384. nädalat seoses protokollis määratletud tulemusnäitajaga, kui ka need patsiendid, kes tegid ravi läbi 384. nädalani.

^b 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring.

^c 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

^e 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring.

^f 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^g Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (sh andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-ITT) põhjal.

^h 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring.

ⁱ 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^j 48 nädalat kestnud topeptpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^k 48 nädalat kestnud topeptpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^l Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (v.a andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-tenofoviirdisoproksiil) põhjal.

^m 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

ⁿ 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^o 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring.

^p 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

Algväärtuse ja 240. nädala maksa biopsia kõrvutatud andmed olid 240. nädalal saadaval 331 patsiendil uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 jätkuvalt osalenud 489-st patsiendist (vt allpool tabel 6). 95%-l (225/237) ravieelse tsirroosita patsientidest ja 99%-l (93/94) ravieelse tsirroosiga patsientidest jäi seisund kas muutumatuks või toimus fibroosi paranemine (Ishaki fibroosiskoor). 94-st ravieelse tsirroosiga (Ishaki fibroosiskoor 5...6) patsiendist 26%-l (24) ei toimunud Ishaki fibroosiskooris muutusi ja 72%-l (68) regresseerus tsirroos 240. nädalaks vähemalt 2-punktise langusega Ishaki fibroosiskooris.

Tabel 6. Histoloogiline ravivastus (%) kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel patsientidel 240. nädalal võrreldes algväärtusega

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeA-positiivsed)	
	245 mg tenofoviir- disoproksiili n = 250 ^c	Ümberlülitumine 10 mg adefoviir- dipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviir- disoproksiili ravile n = 125 ^d	245 mg tenofoviir- disoproksiili n = 176 ^c	Ümberlülitumine 10 mg adefoviir- dipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviir- disoproksiili ravile n = 90 ^d
Histoloogiline ravivastus ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Histoloogia analüüsiks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult 240. nädalal saadaolevate maksa biopsia andmetega (puuduv = välja jäetud) patsiendid. Emtritsitabiini lisamisele järgnenud ravivastus jäeti välja (kokku 17 osalejat mõlemast uuringust).

^b Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemine vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^c 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes kuni 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^d 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes kuni 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

Kogemused samaaegse HIV infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

Randomiseeritud 48-nädalases kontrollrühmaga topeltpimeuuringus 245 mg tenofoviirdisoproksiili kasutamisega täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegselt HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon ja keda oli varem ravitud lamivudiiniga (uuring ACTG 5127), oli tenofoviiri ravirühma randomiseeritud patsientidel seerumi HBV DNA keskmine algväärtus 9,45 log₁₀ koopiat/ml (n = 27). Ravi tulemusena 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga muutus seerumi HBV DNA tase patsientidel, kelle kohta olid olemas 48-nädalase ravi andmed, algväärtusega võrreldes keskmiselt -5,74 log₁₀ koopiat/ml (n = 18). Peale selle oli 61%-l patsientidest 48. nädalaks ALAT tase normaalne.

Kogemused viiruse püsiva replikatsiooniga patsientidega (uuring GS-US-174-0106)

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili pluss 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥ 1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algväärtuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma *versus* 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemi tulemusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) *versus* 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55% (29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispiirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]); see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) *versus* 60% (31/52) patsientidega, keda

raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ($p = 0,504$). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud jätkuvad emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu/riski hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel.

Kogemused dekompenseeritud maksahaigusega patsientidega 48. nädalal (uuring GS-US-174-0108)

Uuring GS-US-174-0108 on randomeeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$) ja entekaviiri ($n = 22$) ohutust ja efektiivsust dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel.

Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 \log_{10} koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi alguses lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

Patsientidest CPT-skooridega ≤ 9 saavutati 74%-l (29/39) tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 94%-l (33/35) emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühmas pärast 48-nädalast ravi HBV DNA < 400 koopiat/ml.

Sellest uuringust tuletatud andmed on üldiselt liiga piiratud, et teha kindlaid järeldusi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili koos kasutamise võrdlemiseks ainult tenofoviirdisoproksiili kasutamisega (vt allpool tabel 7).

Tabel 7: Dekompenseeritud patsientide ohutuse ja efektiivsuse parameetrid 48. nädalal

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) $n = 22$
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)

	Uuring 174-0108		
Parameeter	245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

^a Tenofoviiri sisaldavate raviskeemide ühendatud rühmade entekaviiri rühmaga võrdluse p-väärtus = 0,622.

^b Tenofoviiri sisaldavate raviskeemide ühendatud rühmade entekaviiri rühmaga võrdluse p-väärtus = 1,000.

Kogemus pärast 48 nädalat uuringus GS-US-174-0108

Mittelõpetajate/katkestajate = nurjumise analüüsi põhjal saavutas 50% (21/42) tenofoviirdisoproksiili saavatest uuritavatest, 76% (28/37) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisoproksiili saavatest uuritavatest ja 52% (11/21) entekaviiri saavatest uuritavatest 168. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml.

Kogemused lamivudiinresistentsete HBV-ga patsientidega 240. nädalal (uuring GS-US-174-0121)

Tenofoviirdisoproksiil 245 mg efektiivsust ja ohutust hinnati randomeeritud topeltpimedas uuringus (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel (n = 280) kompenseeritud maksahaigusega, vireemiaga (HBV DNA ≥ 1000 RÜ/ml) ja genotüübiliselt tõendatud lamivudiinresistentsusega (rtM204I/V +/- rtL180M) patsientidel. Ainult viiel patsiendil esines ravieelselt adefoviiriga seonduvaid resistentsusmutatsioone. Tenofoviirdisoproksiili ravirühma ja emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeriti vastavalt 141 ja 139 täiskasvanud patsienti. Ravieelsed demograafilised tunnused olid mõlemas ravirühmas sarnased: enne ravi algust oli 52,5% patsientidest HBeAg-negatiivsed, 47,5% HBeAg-positiivsed, keskmine HBV DNA väärtus oli 6,5 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine ALAT 79 Ü/l.

Pärast 240 ravinädalat oli 117-l 141-st (83%) tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 51-l 79-st (65%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. Pärast 240 nädalat kestnud ravi emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiiliga, oli 115-l 139-st (83%) patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 59-l 83-st (71%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. HBeAg-positiivsetest tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsientidest esines 16-l 65-st (25%) patsiendist HBeAg kadumine ja 8-l 65-st (12%) patsiendist tekkis 240. nädalaks anti-HBe serokonversioon. HBeAg-positiivsetest emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsientidest esines 13-l 68-st (19%) patsiendist HBeAg kadumine ja 7-l 68-st (10%) patsiendist tekkis 240. nädalaks anti-HBe serokonversioon. Kahel tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines 240. nädalaks HBsAg kadumine, kuid mitte anti-HBs serokonversioon. Viiel emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines HBsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st esines anti-HBs serokonversioon.

Kliiniline resistentsus

426 HBeAg-negatiivset (GS-US-174-0102, n = 250) ja HBeAg-positiivset (GS-US-174-0103, n = 176) patsienti, kes randomiseeriti algselt topeltpimedas uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüüpi muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisoproksiili monoteraapial HBV DNA > 400 koopiat/ml nädalal 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) ja 384 (n = 2), näitasid, et mutatsioone seoses resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes ei esinenud.

215 HBeAg-negatiivset (GS-US-174-0102, n = 125) ja HBeAg-positiivset (GS-US-174-0103, n = 90) patsienti, kes randomiseeriti algselt topeltpimedas uuringus adefoviirdipivoksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüüpi muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisoproksiili monoterapias HBV DNA > 400 koopiat/ml nädalal 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) ja 384 (n = 2), näitasid, et mutatsioone seoses resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes ei esinenud.

Uuringus GS-US-174-0108 said 45 patsienti (sealhulgas 9 patsienti, kellel olid ravi alguses lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid) tenofoviirdisoproksiili kuni 168 nädalat. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal saadi 6/8 patsiendilt, kellel oli HBV DNA > 400 koopiat/ml 48. nädalal. Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes. Pärast 48. nädalat teostati 5-l tenofoviirdisoproksiili ravirühma kuulunud uuritava genotüübi analüüs. Ühelgi uuritava ei leitud tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Uuringus GS-US-174-0121 said 141 ravieelse lamivudiiniresistentsete asendustega patsienti tenofoviirdisoproksiili kuni 240 nädalat. Kumulatiivselt esines 4 patsiendil vireemia episood (HBV DNA > 400 koopiat/ml) viimases tenofoviirdisoproksiili ajapunktis. Neist 4-st saadi algväärtuste ja HBV-isolaatide ravimise võrdlemisel DNA-järjestuse andmed 2 patsiendilt. Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes.

Uuringus lastega (GS-US-174-0115) said 52 patsienti (sealhulgas 6 patsienti, kellel olid ravi alguses lamivudiini resistentsusmutatsioonid) esialgu pimeuuringus tenofoviirdisoproksiili kuni 72 nädalat ja seejärel viidi 51/52 patsiendist üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma (tenofoviirdisoproksiil-tenofoviirdisoproksiil rühm). Genotüüp määrati kõigil patsientidel, kellel oli HBV DNA > 400 koopiat/ml 48. nädalal (n = 6), 72. nädalal (n = 5), 96. nädalal (n = 4), 144. nädalal (n = 2) ja 192. nädalal (n = 3). 54 patsienti (sealhulgas 2 patsienti, kellel olid ravi alguses lamivudiini resistentsusmutatsioonid) said esialgu pimeuuringus platseeboravi kuni 72 nädalat ja 52/54 patsiendist viidi siis üle tenofoviirdisoproksiili ravirühma (PLB-tenofoviirdisoproksiil rühm). Genotüüp määrati selle rühma kõigil patsientidel, kellel oli HBV DNA > 400 koopiat/ml 96. nädalal (n = 17), 144. nädalal (n = 7) ja 192. nädalal (n = 8). Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes.

Lastel läbiviidud uuringus (GS-US-174-0144) olid enne ravi ja pimendatud ravi ajal tenofoviirdisoproksiiliga HBV-isolaatidest saadud genotüübi andmed 48. nädalal olemas 9 patsiendi kohta 10-st, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiilile pimeuuringu tenofoviirdisoproksiililt (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1. Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87-t HIV-1 infektsiooniga eelnevalt ravitud noorukit vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisoproksiili (n = 45) või platseeboga (n = 42) kombinatsioonis optimeeritud baasravi skeemiga 48 nädalat. Uuringu piirangute tõttu ei ületanud tenofoviirdisoproksiili efektiivsus 24. nädalal mõõdetud plasma HIV-1 RNA tasemete põhjal platseebot. Siiski eeldatakse efektiivsust noorukite populatsioonis, kus tuginetakse täiskasvanute andmete ekstrapoleerimisel ning võrdlevatel farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2).

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiili või platseeboga, oli lülisamba lumbaalosa LMT keskmine Z-skoor -1,004 ja -0,809, kogukehha LMT keskmine Z-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisoproksiili ja platseebo gruppides

vastavalt -0,215 ja -0,165 lüülsamba lumbaalosa LMT keskmises Z-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises Z-skooris. Keskmise LMT skoori tõus oli tenofoviirdisoproksiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisoproksiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui > 4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisoproksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüülsamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

Uuringus GS-US-104-0352 randomiseeriti stavudiini või zidovudiini sisaldavate raviskeemide suhtes stabiilse viroloogilise supressiooniga 97 eelnevalt ravitud patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat kas stavudiini või zidovudiini asendamisele tenofoviirdisoproksiiliga (n = 48) või algse raviskeemiga jätkamisele (n = 49) 48 nädalaks. 48. nädalal oli 83%-l tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsiendil ja 92%-l stavudiini või zidovudiini ravirühma patsiendil HIV-1 RNA sisaldus < 400 koopiat/ml. Nende patsientide osakaalu erinevust, kellel säilis 48. nädalal sisaldus < 400 koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem katkestamiste arv tenofoviirdisoproksiili ravirühmas. Pärast puuduvate andmete välja jätmist oli 91%-l tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsiendil ja 94%-l stavudiini või zidovudiini ravirühma patsiendil HIV-1 RNA sisaldus 48. nädalal < 400 koopiat/ml.

Lastel on teatatud LMT vähenemisest. Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiiliga või stavudiini või zidovudiiniga, oli lüülsamba lumbaalosa LMT keskmine Z-skoor algväärtusena vastavalt -1,034 ja -0,498 ning kogukeha LMT keskmine Z-skoor -0,471 ja -0,386. Keskmised muutused 48. nädalal (randomiseerimisfaasi lõpp) olid tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini või zidovudiini gruppides vastavalt 0,032 ja 0,087 lüülsamba lumbaalosa LMT Z-skooris ning -0,184 ja -0,027 kogukeha LMT Z-skooris. Keskmise lüülsamba lumbaalosa luumassi suurenemine oli 48. nädalal tenofoviirdisoproksiili grupis väiksem kui stavudiini või zidovudiini grupis. Kogukeha luumassi suurenemine oli tenofoviirdisoproksiili grupis väiksem kui stavudiini või zidovudiini grupis. 48. nädalal täheldati ühel tenofoviirdisoproksiili grupi uuritaval ja mitte ühelgi stavudiini või zidovudiini grupi uuritaval märkimisväärset (> 4%) lüülsamba lumbaalosa LMT vähenemist. 64-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisoproksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,012 lüülsamba lumbaalosas ja -0,338 kogu kehas. LMT Z-skoore ei kohandatud pikkuse ja kaalu kohta.

Uuringus GS-US-104-0352 katkestas tenofoviirdisoproksiili saavast 89st lapsest 8 last (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili keskmine kasutusae 331 nädalat).

Krooniline B-hepatiit. Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, kõrgenenud seerumi ALAT (≥ 2 x normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALATi taseme esinenud kõrgenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisoproksiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (> 6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisoproksiili mittesisaldava suukaudse HVB-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (> 16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88%-l (46/52) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 0%-l (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisoproksiiliravi rühma patsientidest saavutas 72. nädalaks normaliseerunud ALATi taseme *versus* 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli nukleosiid-/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidel (n = 20) ja nukleosiid-/nukleotiidravi varem saanud patsientidel (n = 32) (sh lamivudiini resistentsusega patsiendid) sarnane. 95% nukleosiid-/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidest, 84% nukleosiid-/nukleotiidravi varem saanud patsientidest ja 83% lamivudiini resistentsusega patsientidest saavutasid 72. nädalaks HBV DNA < 400 koopiat/ml. Kolmekümne ühel 32st nukleosiid-/nukleotiidravi varem saanud patsiendil oli eelnev kogemus lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) immuunaktiivsetest (HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, seerumi ALAT > 1,5 x normaalse taseme ülempiiri) tenofoviirdisoproksiiliravi rühma patsientidest ja 0% (0/32) platseeborühma patsientidest saavutanud HBV DNA < 400 koopiat/ml. 75%-l (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisoproksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALAT tase 72. nädalaks *versus* 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72 nädalat kestnud randomeeritud topeltpimedat uuringut võis kuni 192. nädalani iga patsient minna üle avatud tenofoviirdisoproksiili uuringule. Pärast 72. nädalat säilis viroloogiline supressioon patsientidel, kes said tenofoviirdisoproksiili topeltpimedas uuringus, millele järgnes tenofoviirdisoproksiili avatud uuring (tenofoviirdisoproksiil-tenofoviirdisoproksiil rühm): 86,5%-l (45/52) patsientidest tenofoviirdisoproksiil-tenofoviirdisoproksiil rühmas oli HBV DNA < 400 koopiat/ml 192. nädalal. Topeltpimedal perioodil platseebot saanud patsientide seas tõusis järsult nende patsientide hulk, kellel oli HBV DNA < 400 koopiat/ml, kui nad alustasid tenofoviirdisoproksiili avatud uuringut (PLB-tenofoviirdisoproksiil rühm): 74,1%-l (40/54) patsientidest PLB-tenofoviirdisoproksiil rühmas oli HBV DNA < 400 koopiat/ml 192. nädalal. Tenofoviirdisoproksiil-tenofoviirdisoproksiil rühmas normaliseerus ALAT tase 192. nädalal 75,8%-l (25/33) patsientidest, kes olid ravi alguses HBeAg positiivsed, ja 100,0%-l (2/2 patsienti) patsientidest, kes olid ravi alguses HBeAg negatiivsed. Nende patsientide osakaalud, kellel tekkis 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisoproksiil-tenofoviirdisoproksiil ja PLB-tenofoviirdisoproksiil rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Luu mineraalse tiheduse (LMT) andmed uuringust GS-US-174-0115 on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8. Luu mineraalse tiheduse hindamine ravi alguses ning 72. ja 192. nädalal

	Algväärtus		72. nädal		192. nädal	
	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil
Lüülsamba lumbaalosa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Keskmine (SD) muutus algväärtusest lüülsamba lumbaalosa LMT keskmises Z- skooris ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Keskmine (SD) muutus algväärtusest kogu keha LMT Z- skooris ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lüülsamba lumbaalosa LMT väheneb vähemalt 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogu keha LMT väheneb vähemalt 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lüülsamba lumbaalosa LMT keskmine tõus protsentides	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%

	Algväärtus		72. nädal		192. nädal	
	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil	tenofoviir disoproksiil- tenofoviir disoproksiil	PLB- tenofoviir disoproksiil
Kogu keha LMT keskmine tõus protsentides	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = *Not Applicable* (ei kohaldata)

^a LMT Z-skoori ei kohandatud pikkuse ja kaalu järgi

^b Esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üks kord ööpäevas.

Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA > 10⁵ koopiat/ml (ligikaudu 4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest oli 48. nädalaks normaliseerunud ALAT aktiivsus *versus* 15% (4/27) platseeborühmas. 25% (14/56) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest oli 48. nädalaks HBeAg serokonversioon. Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest oli 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml).

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest oli 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult ühel tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisoproksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

Pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 48. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisoproksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm): 83,3%-l (50/60) tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravi (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm): 62,1%-l (18/29) PLB-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. ALAT taseme normaliseerumisega patsientide osakaal 192. nädalal tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli vastavalt 79,3% ja 59,3% (põhineb kesklabori kriteeriumidel). Nende patsientide protsendimäärad, kellel esines 192. nädalaks HBeAg serokonversiooni, olid tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas sarnased (vastavalt 33,9% ja 34,5%). 192. nädalal ei olnud ühelgi patsiendil kummaski ravirühmas esinenud HBeAg konversiooni. Tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli 192. nädalal säilinud ravivastuse määra tenofoviirdisoproksiilile kõikide genotüüpide A, B ja C puhul (80 kuni 100%). 192. nädalal täheldatakse endiselt väiksemat ravivastuse määra patsientide puhul, kellel on D genotüübi infektsioon (77%), kuid on toimunud paranemine võrreldes 48. nädala tulemustega (55%).

Uuringu GS-US-174-0144 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Luu mineraalse tiheduse hindamine ravi alguses, 48. nädalal ja 192. nädalal

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disoproksiil	PLB	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lülisamba lumbaalosa LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lülisamba lumbaalosa LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kogu keha LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Kogu keha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Ei ole kohaldatav.

^a Ühelgi lisapatsiendil ei esinenud pärast 48. nädalat $\geq 4\%$ LMT vähenemist

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada tenofoviirdisoproksiiliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilise B-hepatiidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tenofoviirdisoproksiil on vesilahustuv ester, eelravim, mis muudetakse *in vivo* kiiresti tenofoviiriks ja formaldehüüdiks.

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist HIV-infektsiooniga patsientidel imendub tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning muudetakse tenofoviiriks. HIV-infektsiooniga patsientidel andis tenofoviirdisoproksiili korduvate annuste manustamine koos toiduga keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviir C_{max} , AUC ja C_{min} väärtused vastavalt 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·h/ml ja 64,4 (39,4%) ng/ml. Tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub ühe tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga ning kahe tunni jooksul pärast manustamist koos toiduga. Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%. Tenofoviirdisoproksiili manustamine suure rasvasisaldusega einega viis suukaudse biosaadavuse suurenemiseni koos tenofoviiri AUC suurenemisega ligikaudu 40% ja C_{max} suurenemisega ligikaudu 14%. Pärast tenofoviirdisoproksiili esimese annuse manustamist söönud patsientidel oli mediaanne C_{max} väärtus seerumis 213...375 ng/ml. Tenofoviirdisoproksiili manustamine koos kerge einega aga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiri farmakokineetikat.

Jaotumine

Pärast veenisest manustamist oli tenofoviiri püsikontsentratsiooni jaotusruumala ligikaudu 800 ml/kg. Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotub tenofoviir enamikus kudedes, suurim kontsentratsioon saavutatakse neerudes, maksas ja soolesisus (prekliinilised uuringud). Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma- või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

In vitro uuringutes tehti kindlaks, et ei tenofoviirdisoproksiil ega tenofoviir ole CYP450 ensüümide substraadid. Lisaks ei inhabeerinud tenofoviir *in vivo* täheldatud kontsentratsioonidest oluliselt (ligikaudu 300 korda) suuremate kontsentratsioonide puhul *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP450 tähtsamatest isoensüümidest (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 või CYP1A1/2). Kontsentratsioonis 100 µmol/l ei olnud tenofoviirdisoproksiilil mõju ühele CYP450 isoensüümile peale CYP1A1/2, mille puhul täheldati vähest (6%), kuid statistiliselt olulist CYP1A1/2 substraadi metabolismi vähenemist. Nende andmete põhjal ei ole tõenäoline kliiniliselt oluliste koostoimete teke tenofoviirdisoproksiili ja CYP450 poolt metaboliseeritavate ravimite vahel.

Eritumine

Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub ligikaudu 70...80% annusest muutumatu kujul uriiniga. Kogukliirens on hinnanguliselt 230 ml/h/kg (ligikaudu 300 ml/min). Renaalne kliirens on hinnanguliselt 160 ml/h/kg (ligikaudu 210 ml/min), mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eritumises on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil. Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi.

Uuringutes leiti, et tenofoviiri aktiivse tubulaarsekretsiooni tee on inimese orgaanilise anioon-portsüsteemi (hOAT) 1 ja 3 sissevool proksimaalsete tuubulite rakkudes ja mitme ravimi suhtes resistentse valgu 4 (MRP 4) väljavool uriini.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 75...600 mg oli tenofoviiri farmakokineetika sõltumatu tenofoviirdisoproksiili annusest ning seda ei mõjutanud korduv manustamine antud vahemiku mistahes annuse tasemel.

Vanus

Eakatel patsientidel (üle 65 eluaasta) ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Sugu

Piiratud andmed tenofoviiri farmakokineetika kohta naistel ei näita soo olulist mõju.

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

HIV-1. Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kehakaaluga ≥ 35 kg. Keskmine (\pm SD) C_{\max} ja AUC_{τ} on vastavalt $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ja $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tenofoviiri kontsentratsioon noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Krooniline B-hepatiit. Tenofoviiri püsikontsentratsioon HBV-infektsiooniga noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellele manustati suu kaudu igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Farmakokineetika uuringuid tenofoviirdisoproksiili 245 mg tablettidega ei ole läbi viidud alla 12-aastastel ega neerufunktsiooni kahjustustega lastel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV- ja HBV-infektsioonita täiskasvanud patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus). Võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiini kliirens > 80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml väärtusteni vastavalt 3064 (30%) ng·h/ml neerufunktsiooni kerge, 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja 15985 (45%) ng·h/ml raske kahjustuse puhul. Annustamissoovitused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele koos manustamisintervalli pikendamisega viivad arvatavasti neerufunktsiooni kahjustuse korral kõrgemate maksimaalsete plasmakontsentratsioonide ja madalamate C_{\min} väärtusteni võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

Hemodialüüsi vajavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiini kliirens < 10 ml/min) suurenes oluliselt tenofoviiri kontsentratsioon dialüüsi protseduuride vahelise 48 tunni jooksul, saavutades keskmise C_{\max} 1032 ng/ml ja keskmise $AUC_{0-48\text{h}}$ 42857 ng·h/ml.

Patsientidel kreatiini kliirensiga < 50 ml/min või lõpp-stadiumis neeruhaigusega dialüüsi vajavatel täiskasvanud patsientidel soovitatakse muuta 245 mg tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli (vt lõik 4.2).

Tenofoviiri farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel kreatiini kliirensiga < 10 ml/min ning lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel, kellel kasutatakse peritoneaaldialüüsi või teisi dialüüsi vorme.

Tenofoviiri farmakokineetikat ei ole uuritud neerufunktsiooni kahjustusega lastel. Annuse soovitamiseks andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ühekordne annus 245 mg tenofoviirdisoproksiili manustati HIV- ja HBV-infektsioonita täiskasvanud patsientidele, kellel esines erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile. Tenofoviiri farmakokineetika maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine tarvilik. Keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviiri väärtused C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ olid vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng·h/ml tervetel indiviididel võrrelduna 289 (46,0%) ng/ml ja 2310 (43,5%) ng·h/ml mõõduka ning 305 (24,8%) ng/ml ja 2740 (44,0%) ng·h/ml raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Intratsellulaarne farmakokineetika

Inimese perifeerse vere mitteprolifereeruvates mononukleaarsetes rakkudes oli tenofoviirdifosfaadi poolväärtusaeg ligikaudu 50 tundi, samal ajal kui poolväärtusaeg fütohemaglutiniiniga stimuleeritud perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes oli ligikaudu 10 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust ≥ 5 -kordsete lastele, noorukitele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused UDS testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenataalsete tuumorite juhte, mis esinesid hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Vastavate tuumorite teke inimestel on väga ebatõenäoline.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, fertiilsusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiil peri-postnataalse toksilisuse uuringutes järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Ainult pudelid:

Pärast esmast avamist: kasutada 90 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga, milles on alumiiniumist induktsoonsuletud tihend ja ränigeeliga desikant. Saadaval on järgmised pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid, mis sisaldavad 90 (3 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiinium/PE/desikant/PE-alumiinium blisterpakendid, mis sisaldavad 10 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiinium/PE/desikant/PE-alumiinium perforeeritud üksikannuselised blisterpakendid, mis sisaldavad 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1129/001

EU/1/16/1129/002

EU/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. detsember 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. august 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Iirimaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Ungari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP JA PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

<ainult karbil>

Avamiskuupäev:

<pudeli sildil ja karbil>

Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1129/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[ainult karbil]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (*BLUE BOX*IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 90 (3 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1129/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP JA PUDELI SILT (BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

<mitmikpakendi sisemisel karbil>

Mitmikpakendi osa, mida ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

<ainult karbil>

Avamiskuupäev:

<pudeli sildil ja karbil>

Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1129/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofovirum disoproxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviirdisoproksiil (*tenofovirum disoproxilum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tenofovir disoproxil Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tenofovir disoproxil Mylani võtmist
3. Kuidas Tenofovir disoproxil Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tenofovir disoproxil Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui see ravim on määratud teie lapsele, siis kogu teave selles infolehes on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege sõna „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Tenofovir disoproxil Mylan ja milleks seda kasutatakse

Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab toimeainena tenofoviirdisoproksiili. See toimeaine on retroviirusvastane või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks oluliste ensüümide (HIV puhul pöörtranskriptaasi, B-hepatiidi puhul DNA polümeraasi) pärssimise teel. Tenofovir disoproxil Mylani tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- **täiskasvanutele,**
- **noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletid on ette nähtud ka kroonilise B-hepatiidi, HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- **täiskasvanutele,**
- **noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat.**

HBV ravimiseks Tenofovir disoproxil Mylaniga ei pea teil olema HIV-nakkust.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te võite HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne Tenofovir disoproxil Mylani võtmist

Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta

- **kui olete** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see puudutab teid, **öelge seda kohe oma arstile ja te ei tohi Tenofovir disoproxil Mylanit võtta.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tenofovir disoproxil Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Tenofovir disoproxil Mylan ei vähenda HBV leviku riski sugulisel teel või vere nakatumise kaudu. Selle vältimiseks peate jätkama ettevaatusabinõude kasutamist.
- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme.** Tenofovir disoproxil Mylani ei tohi anda noorukitele, kellel on probleeme neerudega. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Tenofovir disoproxil Mylan võib ravi ajal kahjustada neerusid. Teie arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ravi ajal teha vereanalüüse. Kui te olete täiskasvanu, võib teie arst soovitada teil võtta tablette harvem. Määratud annust võib vähendada ainult arsti ettekirjutusel.

Tavaliselt ei võeta Tenofovir disoproxil Mylani koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt „Muud ravimid ja Tenofovir disoproxil Mylan“). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Luustiku probleemid.** Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häire). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, hellus ja valud liigestes (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Luustiku probleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mis soodustavad luumurdude teket) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Rääkige oma arstile, kui te põete osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile prima ravi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst lasta teile teha vereanalüüse, et jälgida teie maksafunktsiooni.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kauglearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja saate nakkuse, võivad teil Tenofovir disoproxil Mylani ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja

põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast Tenofovir disoproxil Mylani ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **rääkige seda kohe oma arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete üle 65 aasta vana.** Tenofovir disoproxil Mylani ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Tenofovir disoproxil Mylani, jälgib arst teid hoolikalt.

Lapsed ja noorukid

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletid **sobivad**:

- **HIV-1 infektsiooniga noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg ja keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast;
- **HBV-infektsiooniga noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletid **ei sobi** järgmistele rühmadele:

- **ei sobi HIV-1 infektsiooniga lastele** vanuses alla 12 aasta.
- **ei sobi HBV-infektsiooniga lastele** vanuses alla 12 aasta.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 „Kuidas Tenofovir disoproxil Mylani võtta“.

Muud ravimid ja Tenofovir disoproxil Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Ärge katkestage HIV-ravimite kasutamist, mis arst on teile määranud, ravi alustamisel Tenofovir disoproxil Mylaniga, kui teil on nii HBV kui ka HIV.

- **Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta**, kui te võtate juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis teatada oma arstile, kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
- foskarnet, gantsikloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
- interleukiin-2 (vähi raviks),
- adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),
- takroliimus (immuunsupressiooniks),
- mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd, luu- või lihaskõrge leevendamiseks).
- **Teised didanosini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Võttes Tenofovir disoproxil Mylani koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja

didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosiini kombinatsiooniga.

- **Samuti on oluline teatada oma arstile**, kui te võtate C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Tenofovir disoproxil Mylan koos toidu ja joogiga

Võtke Tenofovir disoproxil Mylani koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Püüdke vältida rasestumist** ravi ajal Tenofovir disoproxil Mylaniga. Rasestumise vältimiseks peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Tenofovir disoproxil Mylani**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks soovida regulaarselt teha vereanalüüse ja teisi diagnostilisi analüüse. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui teil esineb HBV ja teie last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võite te olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma arsti poole.
- HIV-positiivsetel naistel **ei ole soovitatav** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tenofovir disoproxil Mylan võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot ega sõitke jalgrattaga** ning hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest.

Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab laktoosi

Enne Tenofovir disoproxil Mylani võtmist pidage nõu oma arstiga. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Tenofovir disoproxil Mylanit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on:

- **Täiskasvanud:** 1 tablett iga päev koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).
- **Noorukid vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg:** 1 tablett iga päev koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Kui teil on erilisi raskusi neelamisega, võite lusikaotsaga tableti purustada. Seejärel segage pulber ligikaudu 100 ml (poole klaasitäie) vee, apelsini- või viinamarjamahlaga ja jooge otsekohe ära.

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus**, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

- **Kui te olete täiskasvanu ja teil on probleeme neerudega**, võib arst soovitada teil võtta Tenofovir disoproxil Mylani harvemini.
- Kui teil on HBV, võib arst pakkuda teile HIV-testi tegemist, et näha, kas teil on nii HBV kui ka HIV. Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviirusvastaste ravimite pakendi infolehti.
- Selle ravimi teiste vormide kasutamine sobib patsientidele, kellel on neelamisega raskusi. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kui te võtate Tenofovir disoproxil Mylanit rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Tenofovir disoproxil Mylani tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse erakorralise meditsiini osakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Tenofovir disoproxil Mylanit võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Tenofovir disoproxil Mylani annust võtmata. Kui teil jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil te oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil oleksite pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui oksendasite vähem kui ühe tunni jooksul pärast Tenofovir disoproxil Mylani võtmist, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Tenofovir disoproxil Mylani võtmist.

Kui te lõpetate Tenofovir disoproxil Mylani võtmise

Ärge katkestage Tenofovir disoproxil Mylani võtmist arstiga nõu pidamata. Tenofovir disoproxil Mylan-ravi lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teil on B-hepatiit või nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit (samaaegselt), on väga oluline mitte lõpetada ravi Tenofovir disoproxil Mylaniga ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Tenofovir disoproxil Mylani võtmise lõpetamist ilmnunud muutused vereanalüüsides või tekkinud sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Te võite vajada vereanalüüsi mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia nende hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma arstiga, enne kui te mistahes põhjusel lõpetate Tenofovir disoproxil Mylani võtmise, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus.
- Teatage oma arstile kohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- Pidage nõu oma arstiga, enne kui taasalustate Tenofovir disoproxil Mylani tablettide võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
- sügav, kiirenenud hingamine
- unisus
- iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

Kui te arvate, et teil on **laktatsidoos, pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärme põletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janutunne**
- **muutused uriinis** ja **seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

Kui te arvate, et teil esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- peavalu, kõhuvalu, väsimus, täiskõhutunne, soolegaasid

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analiüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu veres
- kõhunäärme probleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetused

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tenofovir disoproxil Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Pudelik: pärast pudeli esmast avamist: kasutada 90 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviirdisoproksiil. Üks Tenofovir disoproxil Mylani tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab laktoosi“), hüdroksüpropüültselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Tenofovir disoproxil Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pimetrükk „TN245“ ja teisel küljel „M“. See ravim on saadaval lastekindla korgi ja tihendiga plastpudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti, ja 30 tabletti sisaldavast 3 pudelist koosnevas mitmikpakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletiga. Pudelik sisaldavad ka desikanti. Ärge sööge desikanti.

Tabletid on saadaval ka blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 30 või 30 x 1 (üksikannus) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Iirimaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
Ungari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>