

I LISA
RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva, 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiilfosfaati (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 214,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Pikliku kujuga helesinised õhukese polümeerikattega tabletid, suurusega ligikaudu 17,2 mm x 8,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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 (>100000 koopiat/ml) patsiendid, ning uuringutes, kus tenofoviirdisoproksiil lisati stabiilsele baasravile (peamiselt kolmekomponentne ravi) varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidel, kellel virooloogiline ravivastus varakult kadus (< 10000 koopiat/ml, enamikul patsientidest < 5000 koopiat/ml).

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on näidustatud ka HIV-1 infektsiooni raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes on NRTI suhtes resistentsed või keda ei saa ravida esmavaliku ravimitega toksilisuse tõttu.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva määramine varem retroviiruste vastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja (või) patsiendi ravianamneesil.

B-hepatiidi infektsioon

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellel on

- kompenseeritud maksahaigus ja viiruse tõendatud aktiivne replikatsioon, püsivalt kõrgenenud 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).

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel on

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, nt viiruse aktiivne replikatsioon, püsivalt kõrge ALAT aktiivsus seerumis ja histoloogiliselt tõendatud aktiivne põletik ja (või) fibroos (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ja (või) kroonilise B-hepatiidi raviks kogunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

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

Krooniline B-hepatiit

Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Ravi lõpetamist võib kaaluda järgmistel juhtudel:

- HBeAg-positiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast kinnitust leidnud HBe serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga) või HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni (vt lõik 4.4). Pärast ravi lõpetamist tuleb regulaarselt jälgida ALAT ja HBV DNA taset seerumis, et avastada võimalikku hilist viroloogilist taasägenemist.
- HBeAg-negatiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni. Pikaajalise, üle 2 aasta kestva ravi korral on soovitatav patsienti regulaarselt hinnata, et veenduda valitud ravi jätkamise sobivuses patsiendile.

Lapsed

HIV-1

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

HIV-1 infektsiooni raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat kasutatakse ka tenofoviiri (Tenofoviirdisoproksiil Zentiva toimeaine) väiksemaid annuseid. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on saadaval ainult 245 mg õhukese polümeerikattega tablettidena, mistõttu see ei sobi lastele vanuses 2 kuni < 12 aastat. Peab kontrollima teiste sobivamate ravimvormide saadavust.

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

Krooniline B-hepatiit

Noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg, on Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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.

Vahele jäänud annus

Kui patsient jätab ühe Tenofoviirdisoproksiil Zentiva annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Tenofoviirdisoproksiil Zentiva annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Kui patsient on

jätanud Tenofoviirdisoproksiil Zentiva annuse 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 peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

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

Eripopulatsioonid

Eakad

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

Neerukahjustus

Tenofoviir eritub neerude kaudu ning neerutalitluse häirega patsientidel suureneb tenofoviiri süsteemne saadavus.

Täiskasvanud

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka ja raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) on vähe andmeid ning andmeid pikaajalise ohutuse kohta kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) patsientidele ei ole hinnatud. Seetõttu võib neerukahjustusega täiskasvanud patsiente ravida tenofoviirdisoproksiiliga ainult sel juhul, kui ravi võimalik kasu on suurem kui võimalikud ohud.

Kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min)

Piiratud andmed kliinilistest uuringutest toetavad tenofoviirdisoproksiili manustamist annuses 245 mg üks kord ööpäevas kerge neerutalitluse kahjustusega patsientidele.

Mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min)

Kui väiksema annuse manustamine ei ole võimalik, võib manustada 245 mg tablette pikema manustamisintervalliga.

Tenofoviirdisoproksiili on soovitatav manustada 245 mg iga 48 tunni järel, lähtudes ühekordse annuse farmakokineetika modelleerimisest HIV-negatiivsetel ja B-hepatiidi viirusega mittenakatunud isikutel, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus, s.h hemodialüüsi nõudev lõppstaadiumis neeruhaigus, kuid seda ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Seetõttu tuleb nendel patsientidel hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja neerutalitlust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Selle ravimi annust ei ole võimalik nõutaval viisil kohandada, sest alternatiivse tugevusega tabletid puuduvad, mistõttu selle patsiendipopulatsiooni ravi ei ole soovitatav. Kui alternatiivsed ravimid puuduvad, võib manustamisintervalli pikendada järgnevalt:

- *raske neerukahjustuse* korral võib manustada 245 mg tenofoviirdisoproksiili iga 72...96 tunni järel (kaks korda nädalas).
- hemodialüüsi saavatele patsientidele võib manustada 245 mg tenofoviirdisoproksiili iga 7 päeva järel pärast hemodialüüsi protseduuri lõppu; üldjuhul manustatakse üks kord nädalas (eeldusel, et nädalas on kolm hemodialüüsi protseduuri, kestusega ligikaudu 4 tundi) või pärast 12-tunnise kogukestusega hemodialüüsi.

Neid manustamisintervalle ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Modelleerimine on näidanud, et manustamisintervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Seetõttu tuleb nendel patsientidel hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja neerutalitlust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 10 ml/min ning kes ei saa hemodialüüsravi, ei ole annustamissoovitusi.

Lapsed

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata neerukahjustusega lastele (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

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

Kroonilise B-hepatiidiga ja kaasuva HIV-infektsiooniga või ilma selleta patsientide ravi lõpetamisel Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga peab neid patsiente hoolikalt jälgima hepatiidi taasägenemisele viitavate nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

Erakorralistel juhtudel, kui patsiendid ei suuda neelata õhukese polümeerikattega tablette, võib Tenofoviirdisoproksiil Zentiva tableti enne manustamist lahustada vähemalt 100 ml vees, apelsini- või viinamarjamahlas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine.

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

HIV-1

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Krooniline B-hepatiit

Patsiente tuleb teavitada, et tenofoviirdisoproksiil ei välista tõendatult HBV ülekandumist sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt tarvitama kohaseid ettevaatusabinõusid.

Manustamine koos teiste ravimitega

- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.
- Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne saadavus 40%...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. HIV-1 infektsiooni samaaegsel ravil tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni vähendatud annusega (250 mg) erinevate uuritud raviskeemide koosseisus on sageli teatatud viirusvastase ravi ebaõnnestumisest.

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

Tenofoviirdisoproksiili kombineerimisel ühekordse ööpäevase annusena nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga teatati sageli viirusvastase ravi ebaõnnestumisest ja resistentsuse varajasest tekkest HIV-ga patsientidel.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerudele

Tenofoviir eritub põhiliselt neerude kaudu. Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerukahjustust, kreatiniini taseme tõusu, hüpofosfaateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi; vt lõik 4.8).

Neerutalitluse jälgimine

Enne ravi alustamist tenofoviirdisoproksiiliga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiniini kliirens ja jälgida neerutalitlust (kreatiniini kliirensit ja seerumi fosfaati) renaalsete ohuteguriteta patsientidel kaks ja neli nädalat pärast ravi alustamist, kolme kuu pärast ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel. Patsiente, kellel on oht neerukahjustuse tekkeks, peab jälgima sagedamini.

Neerutalitluse muutuste käsitlemine

Kui tenofoviirdisoproksiiliga ravitaval täiskasvanud patsiendil on seerumi fosfaadisisaldus < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min, tuleb neerutalitlust uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), peab kaaluma ravi katkestamist tenofoviirdisoproksiiliga. Tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerutalitluse progresseeruva halvenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja neerutoksilisuse oht

Tenofoviirdisoproksiili manustamist samal ajal nefrotoksilise ravimiga (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2) või vahetult pärast seda peab vältima. Kui samaaegne ravi tenofoviirdisoproksiili ja nefrotoksilise ravimiga on vältimatu, peab neerutalitlust iga nädal kontrollima.

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel neerukahjustuse ohuteguritega patsientidel on pärast kaasuva ravi alustamist mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA) suures annuses või kombineeritult mitme MSPVA-ga teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerutalitlust adekvaatselt jälgida.

Patsientidel, kes saavad kombinatsioonravi tenofoviirdisoproksiili ja ritonaviiriga või kobistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitoriga, on teatatud suurenenud neerukahjustuse ohust. Nendel patsientidel peab neerutalitlust hoolikalt jälgima (vt lõik 4.5).

Neerukahjustuse ohuteguritega patsientidel peab hoolikalt kaaluma tenofoviirdisoproksiili koosmanustamist koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Tenofoviirdisoproksiili ei ole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kes saavad kaasuvat ravi ravimitega, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, k.a transportvalgud, inimese orgaaniline anioon-transportisüsteem hOAT (*human organic anion transporter*) 1 ja 3 või mitme ravimi suhtes resistentne valk MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*, (nt teadaolevalt nefrotoksiline tsidofoviir). Need renaalsed transportvalgud võivad olla vastutavad tenofoviiri ja tsidofoviiri tubulaarse eritumise ja osaliselt ka eritumise eest neerude kaudu. Koosmanustamisel võib nende ravimite, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, transportvalgude hOAT 1 ja 3 või MRP 4 osalusel, farmakokineetika muutuda. Sama renaalse tee kaudu erituvate ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav, ent kui see on vältimatu, peab neerutalitlust iga nädal kontrollima (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

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

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta neerukahjustusega patsientidel on vähe andmeid. Seetõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada ainult siis, kui ravist saadav kasu on suurem kui ravi võimalikud ohud. Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja patsientidele, kes vajavad hemodialüüsi. Alternatiivse ravi puudumisel tuleb kohandada manustamisintervalli ja jälgida hoolikalt neerutalitlust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime luudele

Kontrollitud kliinilises uuringus kestusega 144 nädalat, milles võrreldi tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga eelnevalt retroviirusvastast ravi mitte saanud HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas luu mineraalse tiheduse (LMT) vähest langust puusapiirkonnas ja selgroos. Lülisamba LMT langus ja luukoe ainevahetuse biomarkerite lähteväärtuse muutused olid tenofoviirdisoproksiili rühmas 144. nädalal suuremad. Puusapiirkonna LMT langus oli selles rühmas kuni 96. nädalani oluliselt suurem. Luumurdude riski tõusu ning tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta 144 nädala jooksul siiski ei olnud.

Teistes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige suuremat LMT langust patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Suure luumurruriskiga, osteoporoosiga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustused (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud) võivad olla seotud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

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. Samuti ei ole kindel, et neerukahjustus on ajutine. Seetõttu soovitatakse multidistsiplinaarset lähenemist igal üksikjuhul eraldi, et hinnata ravi kasulikkust ja ohtusid, otsustada asjakohase jälgimise üle ravi ajal (k.a ravi lõpetamise otsus) ja kaaluda täiendava ravi vajadust.

Toime neerudele

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

Neerutalitluse jälgimine

Neerutalitlust (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfaat) tuleb hinnata enne ravi ja jälgida ravi ajal, nagu tehakse täiskasvanutel (vt eespool).

Neerutalitluse muutuste käsitlemine

Kui tenofoviirdisoproksiiliga ravitava lapsel on seerumi fosfaadisisaldus < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerutalitlust uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Neerukahjustuse kahtluse või diagnoosimise korral peab konsulteerima nefroloogiga, et kaaluda ravi katkestamise vajadust tenofoviirdisoproksiiliga.

Ravi katkestamise vajadust tenofoviirdisoproksiiliga tuleb kaaluda ka neerutalitluse progresseerual halvenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja neerutoksilisuse oht

Kehtivad samad soovitusel mis täiskasvanutele (vt eespool).

Neerukahjustus

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata neerukahjustusega lastele (vt lõik 4.2). Neerukahjustusega lastel ei tohi alustada ravi tenofoviirdisoproksiiliga ning lastel, kellel ravi ajal tenofoviirdisoproksiiliga tekib neerukahjustus, tuleb ravi katkestada.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võib põhjustada LMT vähenemist. LMT muutustega seotud tenofoviirdisoproksiili toimed luude pikaajalisele tervisele ning luumurru risk tulevikus on antud hetkel teadmata (vt lõik 5.1).

Luukahjustuse kahtluse või diagnoosimise korral lastel ja noorukitel peab konsulteerima endokrinoloogiga ja (või) nefroloogiga.

Maksahaigused

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

Andmed tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta HBV-infektsiooniga patsientidel, kellel on dekompenseerunud maksahaigus ja Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoor > 9, on piiratud. Neil patsientidel võib olla suurem tõsiste maksa või neerudega seotud kõrvaltoimete tekkimise risk. 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 nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiinitaseme tõusu ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirrosiga 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 raskekujulisi, sealhulgas surmaga lõppenud ägenemisi. Vähemalt 6 kuu jooksul pärast B-hepatiidi ravi katkestamist, peab korduvalt jälgima nii kliinilisi kui ka laboratoorseid maksatalitluse näitajaid. Vajaduse korral võib olla vajalik alustada uuesti B-hepatiidi ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsiirrosiga 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.

Resistentsuse tekkimise ohu tõttu HIV suhtes, võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusevastases raviskeemis. Olemasoleva maksakahjustusega patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksatalitluse kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale.

Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel 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 viiruse vastaste ravimitega

On kindlaks tehtud, et tenofoviirdisoproksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuviiriga, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga tõstab tenofoviiri kontsentratsiooni vereplasmas, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV raviskeemiga.

Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri manustamisel samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir) tuleb arvestada võimaliku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerutalitluse kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad samaaegset ravi ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ning tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase 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 ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast in utero kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele talitlusele võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral.

Mitokondriaalset talitlushäiret 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, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid 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 retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

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

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmab kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immunosupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), eriti on teatatud haiguse esinemisest kaugelearenenud HIV-haigusega ja (või) pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

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.

Laktoos

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva sisaldab laktoosmonohüdraati. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro katsete tulemuste ja tenofoviiri teadaoleva eliminatsioonimehhanismi põhjal on võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimeteks tenofoviiri ja teiste ravimite vahel väike.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

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

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

Tenofoviir eritub eelkõige neerude kaudu, mistõttu võib tenofoviirdisoproksiili samaaegne kasutamine neerutalitlust pärssivate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel transportvalkude hOAT 1, hOAT 3 või MRP 4 vahendusel eritavate 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).

Takroliimus võib mõjutada neerutalitlust, mistõttu on selle samaaegsel kasutamisel tenofoviirdisoproksiiliga soovitatav pidev 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 kategoria järgi (annus mg)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri süsteemse saadavuse tõus võib tugevdada tenofoviiri kõrvaltoimeid, sh neerukahjustust. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri süsteemse saadavuse tõus võib tugevdada tenofoviiri kõrvaltoimeid, sh neerukahjustust. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d./245 q.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri süsteemse saadavuse tõus võib tugevdada tenofoviiri kõrvaltoimeid, sh neerukahjustust. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise kõrget astet mitmetes testitud kombinatsioonides.	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
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)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoprosiiliga
C-hepatiidi viiruse vastased ravimid		
<p>Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<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>Tenofoviirdisoprosiili, ledipasviiri/sofosbuviiiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas võib süvendada tenofoviirdisoprosiili kõrvaltoimeid, k.a neerukahjustusi.</p> <p>Tenofoviirdisoprosiili 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 neerutalitlust, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (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>Sofosbuviir: 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/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas võib tugevdada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, k.a neerukahjustusi.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerutalitlust, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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 kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud süsteemne saadavus võib tugevdada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, k.a neerukahjustusi. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: 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}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud süsteemne saadavus võib tugevdada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, k.a neerukahjustusi. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	Annuse kohandamist ei soovitata. Tenofoviiri suurenenud süsteemne saadavus võib tugevdada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Neerutalitlust peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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/tenofoviirdisoproksiil (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>Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas, tulenevalt tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri koosmanustamisest, võib lisada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust kasutamisel koos sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetikat soodustava ainega (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerutalitlust (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: 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>Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas, tulenevalt tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri koosmanustamisest, võib lisada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust kasutamisel koos sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetikat soodustava ainega (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerutalitlust (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: 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>Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas, tulenevalt tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri koosmanustamisest, võib lisada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust kasutamisel koos sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetikat soodustava ainega (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerutalitlust (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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.) + raltegraviir (400 mg b.i.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 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>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 kohandamist ei soovitata. Tenofoviiri suurenenud süsteemne saadavus võib tugevdada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Neerutalitlust peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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 koosmanustamine suurendab eeldatavasti velpatasviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Sofosbuviiiri/velpatasviiri koosmanustamist efavirensi sisaldavate raviskeemidega ei soovitata.

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	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 kohandamist ei soovitata. Tenofoviiri suurenenud süsteemne saadavus võib tugevdada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Neerutalitlust peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
<p>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/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<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>Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon vereplasmas, tulenevalt tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri koosmanustamisest, võib lisada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerutalitluse häireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust kasutamisel koos sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetikat soodustava ainega (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerutalitlust (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Annuse kohandamine 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 HCV-infektsiooniga patsientidel eeldatava voksilapreviiri kontsentratsiooni saavutamiseks voksilapreviiri 100 mg lisaannusega läbi viidud uuring

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 söögi ajal, 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.

Imetamine

On ilmnenu, et tenofoviir eritub rinnapiima. Andmed tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Tenofoviirdisoproksiil Zentiva kasutada rinnaga toitmise ajal.

Vältimaks HIV ja HBV ülekandumist imikule, ei soovitata HIV- ja HBV-infektsiooniga naistel üldreeglina oma imikuid rinnaga toita.

Fertiilsus

Tenofoviirdisoproksiili toime kohta fertiilsusele on kliinilised andmed piiratud. 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 sellest, et ravi ajal tenofoviirdisoproksiiliga võib tekkida peeringlus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit.

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel patsientidel on harva teatatud neerukahjustuse ja neerupuudulikkuse juhtudest ning aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia (sh Fanconi sündroomi) juhtudest, mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga ravitavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerutalitluse (vt lõik 4.4).

HIV-1.

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

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav, sest see võib suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

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 koondatabel

Tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete hindamine põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest 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 topelpimeuuringul, 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 topelpimeuuringul, milles 641 kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsienti raviti ööpäevas 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga (n = 426) või ööpäevas 10 mg adefoviirdipivoksiiliga (n = 215) 48 nädala jooksul. 384. nädalani jätkuva ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed vastasid tenofoviirdisoproksiili ohutusprofiilile. Pärast esialgset langust, mis oli peale 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 neerutalitluse langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisoproksiiliga ravitud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

Dekompenseerunud maksahaigusega patsiendid.

Tenofoviirdisoproksiili ohutusprofiili dekompeenseerunud maksahaigusega patsientidel hinnati aktiivset ravi saava kontrollrühmaga topeltpimeuuringus (GS-US-174-0108), milles täiskasvanud patsiente raviti 48 nädalatenofoviirdisoproksiiliga (n = 45) või emtritsitabiini pluss tenofoviirdisoproksiiliga (n = 45) või entekaviiriga (n = 22).

Tenofoviirdisoproksiili rühmas katkestas 7% patsientidest ravi kõrvaltoime tõttu; 9% 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% (7/45) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest, 4% (2/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 14% (3/22) entekaviiri ravirühma patsientidest. 13% (6/45) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest, 13% (6/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 9% (2/22) entekaviiri ravirühma patsientidest leidis kinnitust seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl või seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

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

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

Lamivudiinresistentse kroonilise B-hepatiidiga patsiendid.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus (GS-US-174-0121), kus 280 lamivudiinresistentset patsienti raviti 240 nädala jooksul tenofoviirdisoproksiiliga (n = 141) või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga (n = 139), tenofoviirdisoproksiilist tingitud uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Alljärgnevalt on organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul on võimalik seos 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 turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate Tenofoviirdisoproksiiliga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	hüpofosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	pöörüstunne
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>	

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
Sage:	transaminaaside aktiivsuse tõus
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) ^{1,2} , 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:	väsimum

¹ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Sellel ei loeta olevat selle haiguse puudumisel põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 and B-hepatiit

Neerukahjustus

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võib põhjustada neerukahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerutalitlust (vt lõigud 4.4 ja 4.8 Ohutusprofiili kokkuvõtte). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast ravi lõppu tenofoviirdisoproksiiliga. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata ravi lõpetamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerukahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerutalitlusega seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerutalitluse mittetäielikuks taastumiseks vaatamata ravi lõpetamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

HIV-1

Koostoimed didanosiiniga

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav, sest selle tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40%...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase 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 ja need juhud võivad ilmnedu mitu kuud 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 retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit.

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

Varem nukleosiididega ravi mitte saanud patsientide uuringus tekkis raviaegne ALAT taseme tõus >10 korda üle normvahemiku ülempiiri ja >2 korda üle lähtetaseme 2,6% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud patsientidest. ALAT tase tõusis mediaanselt 8 nädala möödumisel ravi algusest, kadus ravi jätkamisel ja oli enamikul juhtudel seotud viiruse hulga vähenemisega kuni $\geq 2 \log_{10}$ koopiat/ml, mis tavaliselt tekkis enne või samal ajal ALAT taseme tõusuga. Ravi ajal on soovitatav perioodiliselt jälgida maksatalitlust (vt lõik 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel tekkisid pärast HBV-vastase ravi lõpetamist hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomiseeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), kus osales 184 HIV-1 infektsiooniga last ja noorukit vanuses 2 kuni 18 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/aktiivse võrdlusravimiga (n = 91) kombinatsioonis muude retroviirusvastaste toimeainetega (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, 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 teatatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel oli LMT Z-skoor, mis ilmnis tenofoviirdisoproksiili saavatel uuritavatel, väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot. HIV-1 infektsiooniga lastel oli LMT Z-skoor uuritavatel, kes läksid üle tenofoviirdisoproksiilile, 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 312 nädalat) katkestasid 4 patsienti uuringu kõrvaltoimete pärast, mis vastasid neerude proksimaalsele tubulopaatile. Seitsmel patsiendil jäi hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) väärtus 70 ja 90 ml/min/1,73 m² vahele. Nende hulgas esines kahel patsiendil kliiniliselt oluline hinnangulise GFR-i vähenemine, mis paranes pärast ravi lõpetamist tenofoviirdisoproksiiliga.

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomiseeritud 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).

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitud noorukitel esinenud kõrvaltoimed ühtisid kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.8 Kõrvaltoimete koondtabel ja 5.1).

HBV-infektsiooniga noorukitel 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 ei ole uuritud patsientidel vanuses üle 65 aasta. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerutalitlus, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga ravitavatel neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav jälgida neerutalitlust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerukahjustusega laste ja noorukite raviks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, 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

Tenofoviiri saab eemaldada hemodialüüsi teel; tenofoviiri mediaanne hemodialüüsi kliirens on 134 ml/min. Ei ole teada, kas tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

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

Tenofoviirdisoproksiilfosfaat on eelravim (*prodrug*) tenofoviirdisoproksiili fosfaatsool. 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*. Metsikut tüüpi laboratoorse tüve HIV-1_{IIIB} 50% inhibeerimiseks (EC₅₀) vajalik tenofoviiri kontsentratsioon on 1...6 $\mu\text{mol/l}$ lümfoidrakuliinides ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ 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 HIVBaL 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. Keskmise CD4 rakkude arvu algväärtus oli 427 rakku/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 genotüübianalüüsist ilmnest, et 94% patsientidest olid nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud HIV-1 resistentsusmutatsioonid, 58% olid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid ja 48% mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid.

24ndal nädalal oli aeg-kaalutud keskmine muutus algväärtusest log₁₀ plasma HIV-1 RNA tasemete osas (DAVG24) vastavalt -0,03 log₁₀ koopiat/ml platseebot saanud ja -0,61 log₁₀ koopiat/ml 245 mg tenofoviirdisoproksiili saanud (p < 0,0001). Statistiliselt olulist erinevust 245 mg tenofoviirdisoproksiili kasuks täheldati aeg-kaalutud keskmise CD4 rakkude arvu muutuse osas algväärtusest 24ndal nädalal (DAVG24) (+13 rakku/mm³ 245 mg tenofoviirdisoproksiili puhul *versus* -11 rakku/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 alla 400 või 50 koopiat/ml 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 retroviiruste vastast ravi saanud. Keskmise CD4 rakkude arvu algväärtus oli 279 rakku/mm³, keskmine plasma HIV-1 RNA algväärtus oli 4,91 log₁₀ koopiat/ml, 19% patsientidest oli sümptomaatiline HIV-infektsioon ja 18% AIDS. Patsiendid jaotati gruppidesse HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu algväärtuse järgi. 43% patsientidest oli esialgne viiruse hulk >100000 koopiat/ml ja 39% oli CD4 rakkude arv < 200 rakku/ml.

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*; puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis loeti nurjumiseks) analüüsi põhjal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis ravi 48. nädalal patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76%, võrreldes 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%, võrreldes 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 grupis oli kaheksal patsiendil HIV, millel avaldus K65R, seitsmel patsiendil oli 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 ilmnenud 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 ilmnis HBV tüvedel, mis sisaldasid lamivudiini ja telbivudiini suhtes resistenteid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid r entekaviiri suhtes resistenteid tL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnis 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid adefoviiri suhtes resistenteid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnis 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid metsikut tüüpi viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tenofoviirdisoproksiili efektiivsus kompenseeritud ja dekompenseerunud haiguse korral on tõestust leidnud viroloogiliste, 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 algul lamivudiini ja (või) adefoviirdipivoksiili suhtes resistentsusmutatsioone omanud patsiendid. Ravi efektiivsust on tõestatud ka kompenseeritud patsientide histoloogiliste ravivastuste põhjal.

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

Allpool, tabelis 3, on esitatud kahe randomiseeritud 3. faasi topeltpimeuuringu tulemused 48-nädalase ravi kohta, milles võrreldi kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsientide ravi tenofoviirdisoproksiili või adefoviirdipivoksiiliga. Uuring GS-US-174-0103 viidi läbi 266 (randomiseeritud ja ravitud) HBeAg-positiivse patsiendiga ja uuring GS-US-174-0102 viidi läbi 375 (randomiseeritud 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 adefoviirdipivoksiiliraviga. 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 tabelit 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 tabelit 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 (log10 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 ole kohaldatav).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seostati avastamispiirist madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), 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 ühildamisel nukleosiididega varem ravitud (n = 51) ja nukleosiididega varem ravimata (n = 375) patsientidel ja algväärtustena normaalse ALAT tasemega (n = 21) ja ebanormaalse ALAT tasemega (n = 405) patsientidel võrreldav. 49 varem nukleosiididega ravitud 51 patsiendist oli kasutanud varem lamivudiini. Täielik ravivastus tekkis 73% varem nukleosiididega ravitud ja 69% varem nukleosiididega ravimata patsientidest; 90%-l varem nukleosiididega ravitud ja 88% varem nukleosiididega ravimata patsientidest saavutati HBV DNA supressioon < 400 koopiat/ml. Kõikidel

patsientidel, kellel oli normaalne ALAT taseme algväärtus, ja 88% patsientidest, kellel oli ALAT taseme algväärtus ebanormaalne, 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 (245 mg tenofoviirdisoproksiiliga või 10 mg adefoviirdipivoksiiliga) ravi katkestamata tenofoviirdisoproksiiliga ravi 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 tabelleid 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 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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	1/1n	0/0	0/0	0/0	0/0k	1/1n	1/1n

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

ⁱ 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.

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

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati 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 topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.
- ^m 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- ⁿ Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (v.a andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-tenofoviirdisoproksiil) põhjal.
- ^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.
- n/a = *not applicable* (ei ole kohaldatav).

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 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
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 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 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 topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring.
- ⁱ 48 nädalat kestnud topeltpime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.
- ^j 48 nädalat kestnud topeltpime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^k 48 nädalat kestnud topeltpime 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 patsiendist (vt allolevat tabelit 6). 95% (225/237) ravieelse tsirroosita patsientidest ja 99% (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% (24) ei toimunud Ishaki fibroosiskooris muutusi ja 72% (68) regresseerus tsirroos 240. nädalaks vähemalt 2-punktilise 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)	
	Tenofoviir disoproksiil 245 mg n = 250 ^c	Ümberlülitumine ravilt 10 mg adefoviir dipivoksiiliga ravile 245 mg tenofoviir- disoproksiiliga n = 125 ^d	Tenofoviir disoproksiil 245 mg n = 176 ^c	Ümberlülitumine ravilt 10 mg adefoviir dipivoksiiliga ravile 245 mg tenofoviir- disoproksiiliga 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 tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegselt HIV-1 ja krooniline B-hepatiidi infektsioon ning keda oli varem ravitud lamivudiiniga (uuring ACTG 5127), olid tenofoviiri ravirühma randomiseeritud patsientidel seerumi HBV DNA keskmised algväärtused 9,45 log₁₀ koopiat/ml (n = 27). Ravi tulemusel 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% patsientidest 48. nädalaks ALAT tase normaalne.

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

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomiseeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA \geq 1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algväärtuste fikseerimise ajal oli eelnevalt lamivudiiniga ravitud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma versus 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemi tulemusena 66% (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 oli 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 emtritsitabiini ja Tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

Kogemused dekompanseerunud maksahaigusega patsientidega 48. nädalal (uuring GS-US-174-0108). Uuring GS-US-174-0108 on randomiseeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$), emtritsitabiini pluss tenofoviirdisoproksiili ($n = 45$) ja entekaviiri ($n = 22$) ohutust ja efektiivsust dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli varem ravitud lamivudiiniga vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem ravitud adefoviirdipivoksiiliga ja 9 patsiendil 45-st (20%) olid ravi algul 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.

Patsientidel 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: Dekompenseerunud 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%)

	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
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%)
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) tenofoviirdisoproksiiliga ravitud uuritavatest, 76% (28/37) emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ravitud uuritavatest ja 52% (11/21) entekaviiriga ravitud 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 randomiseeritud 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 117/141 (83%) tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeritud patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 51/79 (65%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. Pärast 240 nädalat kestnud ravi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga, oli 115/139 (83%) patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 59/83 (71%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. HBeAg-positiivsetest tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeritud patsientidest oli 16/65 (25%) patsiendist HBeAg kadumine ja 8/65 (12%) patsiendist tekkis 240. nädalaks anti-HBe serokonversioon. HBeAg-positiivsetest emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeritud patsientidest oli 13/68 (19%) patsiendist HBeAg kadumine ja 7/68 (10%) patsiendist

tekkis 240. nädalaks anti-HBe serokonversioon. Kahel tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeritud patsiendil oli 240. nädalaks HBsAg kadumine, kuid mitte anti-HBs serokonversioon. Viiel emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomiseeritud patsiendil oli HBsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st oli 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 topeletpimeda uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüübiliste muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisoproksiili monoterapial 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 topeletpimeda uuringu adefoviirdipivoksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüübiliste muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisoproksiili monoterapial 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 tekkinud.

Uuringus GS-US-174-0108 raviti 45 patsienti (sealhulgas 9 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiini ja (või) adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid) tenofoviirdisoproksiiliga 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 tenofoviirdisoproksiili ravirühma kuulunud uuritava genotüübi analüüs. Ühelgi uuritava ei leitud tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Uuringus GS-US-174-0121 said 141 ravieelsete lamivudiinresistentsete asendustega patsienti tenofoviirdisoproksiili kuni 240 nädalat. Kumulatiivselt oli 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.

Laste uuringus (GS-US-174-0115) said 52 patsienti (k.a 6 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiinresistentsuse mutatsioonid) esialgu pimemeetodil ravi tenofoviirdisoproksiiliga kuni 72 nädalat ning seejärel läksid 51 patsienti 52-st üle avatud ravile tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma 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 (k.a 2 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiinresistentsuse mutatsioonid) said esialgu pimemeetodil platseebot kuni 72 nädalat ning seejärel läksid 52 patsienti 54-st üle avatud ravile tenofoviirdisoproksiiliga (PLB-TDF rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma 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.

Lapsed

HIV-1. Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87 HIV-1 infektsiooniga eelnevalt ravitud noorukit vanuses 12...18 aastat 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 45) või platseeboga (n = 42) kombinatsioonis optimeeritud baasravi skeemiga. 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 tenofoviirdisoprosiiliga või platseeboga, oli lüülsamba nimmeosa LMT keskmine T-skoor -1,004 ja -0,809, kogu keha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisoprosiili ja platseebo gruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lüülsamba nimmeosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogu keha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisoprosiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisoprosiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT langust (määratletud kui >4% vähenemine). 28 patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisoprosiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüülsamba nimmeosas 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 tenofoviirdisoprosiiliga (n = 48) või algse raviskeemiga jätkamisele (n = 49) 48 nädalaks. 48. nädalal oli 83% tenofoviirdisoprosiili ravirühma patsiendil ja 92% 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 tenofoviirdisoprosiili ravirühmas. Pärast puuduvate andmete välja jätmist oli 91% tenofoviirdisoprosiili ravirühma patsiendil ja 94% stavudiini või zidovudiini ravirühma patsiendil HIV-1 RNA sisaldus 48. nädalal < 400 koopiat/ml.

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

Uuringus GS-US-104-0352 katkestas ravi tenofoviirdisoprosiiliga ravitud 89 lapsest 4 last kõrvaltoimete tõttu, mis vastasid neerude proksimaalsele tubulopaatialle (tenofoviirdisoprosiili keskmine kasutusae 104 nädalat).

Krooniline B-hepatiit.

Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA \geq 105 koopiat/ml, kõrgeenenud seerumi ALAT (\geq 2 x normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALAT taseme kõrgeenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisoprosiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoprosiiliga ravimata, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (>6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisoprosiili mittesisaldava suukaudse HVB-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (>16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88% (46/52) tenofoviirdisoprosiili ravirühma patsientidest ja 0% (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisoprosiiliravi rühma patsientidest saavutas 72. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisoprosiilile 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. 31 patsienti 32-st, kes olid varem saanud nukleosiid/nukleotiidravi, oli eelnevalt ravitud lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) tenofoviirdisoprosiili rühma immuunaktiivsetest (HBV DNA \geq 105 koopiat/ml, seerumi ALAT >1,5 x normaalse taseme ülempiiri) patsientidest ja 0% (0/32)

platseeborühma patsientidest saavutanud HVB DNA < 400 koopiat/ml. 75% (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisoproksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALAT tase 72. nädalaks *versus* 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72-nädalast juhuslikustatud pimemeetodil ravi võisid kõik uuritavad üle minna avatud ravile tenofoviirdisoproksiiliga kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat püsis viiruse supressioon nendel uuritavatel, kes said alguses topeltpimemeetodil ravi tenofoviirdisoproksiiliga ja hiljem avatud meetodil ravi tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm): 86,5% (45/52) uuritavatest tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuritavate hulgas, kes topeltpimedas faasis said platseebot, suurenes pärast ravi alustamist tenofoviirdisoproksiiliga avatud meetodil (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm) järsult nende osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml: 74,1% (40/54) uuritavatest PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Normaliseerunud ALAT aktiivsusega uuritavate osakaal 192. nädalal oli tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas HBeAg positiivse lähteväärtusega uuritavatel 75,8% (25/33) ja HBeAg negatiivse lähteväärtusega uuritavatel 100,0% (2/2). Anti HBe serokonversiooniga uuritavate osakaalud 192. nädalal olid tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmades sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%. Kokkuvõtte luu mineraalse tiheduse andmetest uuringus GS-US-174-0115 on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Luu mineraalse tiheduse (LMT) hindamine ravi alguses, 72. ja 192. nädalal.

	Lähteväärtus		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
Lüüsisamba nimmeosa keskmine LMT Z-skoor ^a (SD)	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoori ^a lähteväärtuse keskmine muutus (SD)	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Kogu keha keskmine LMT Z-skoor ^a (SD)	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogu keha LMT Z-skoori ^a lähteväärtuse keskmine muutus (SD)	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lüüsisamba nimmeosa LMT langus vähemalt 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 uuritav)	0%	3,8% (2 uuritavat)	3,7% (2 uuritavat)
Lüüsisamba nimmeosa LMT langus vähemalt 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 uuritav)
Lüüsisamba nimmeosa LMT	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%

	Lähteväärtus		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
keskmine langus %						
Kogu keha LMT keskmine langus %	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = ei kohaldu

^a LMT Z-skoor on kohandamata kehapikkuse ja -kaalu suhtes

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalal

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tenofoviirdisoproksiiliga läbi viidud uuringute tulemused ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel ja noorukitel 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 patsientidele imendub tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning muudetakse tenofoviiriks. HIV-infektsiooniga patsientidel andis tenofoviirdisoproksiili korduvate annuste manustamine koos toiduga keskmised (sulgudes hälbekoeffitsient) 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 veenisisest manustamist oli tenofoviiri püsikontsentratsiooni jaotusruumala ligikaudu 800 ml/kg. Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotub tenofoviir enamikesse kudedesse, suurim kontsentratsioon saavutatakse neerudes, maksas ja soolesis (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 inhibeerinud tenofoviir *in vivo* täheldatud kontsentratsioonidest oluliselt (ligikaudu 300 korda) suuremate kontsentratsioonide puhul *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese CYP450 tähtsamatest isoensüümidest (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 või CYP1A1/2). Kontsentratsioonis 100 µmol/l ei olnud tenofoviirdisoproksiilil mõju

ühelegi 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 veenisisesest manustamist eritub ligikaudu 70%...80% annusest muutumatul 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 eliminatsioonis 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-transportsüsteemi (hOAT) 1 ja 3 sissevool proksimaalsete tuubulite rakkudesse 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 tasakaaluseisundi farmakokineetikat hinnati 8 HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg. Keskmise (\pm SD) C_{max} ja AUC_{tau} 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 süsteemne saadavus noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili, sarnanes tenofoviiri süsteemse saadavusega täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Krooniline B-hepatiit

Tenofoviiri süsteemne saadavus tasakaaluseisundis HBV-infektsiooniga noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellele manustati suu kaudu igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili, sarnanes tenofoviiri süsteemse saadavusega täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

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

Neerukahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV- ja HBV-infektsioonita täiskasvanud patsiendile, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus, mis defineeriti vastavalt kreatiniini kliirensi algväärtusele (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: kerge neerukahjustus; 30...49 ml/min: mõõdukas neerukahjustus; 10...29 ml/min: raske neerukahjustus). Võrrelduna normaalse neerutalitlusega patsientidega (kreatiniini kliirens >80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoeffitsient) süsteemne saadavus väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml kerge neerukahjustuse korral väärtuseni 3064 (30%) ng·h/ml, mõõduka neerukahjustuse korral 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja raske neerukahjustuse korral 15985 (45%) ng·h/ml. Annustamissoovitused

neerukahjustusega patsientidele koos manustamisintervalli pikendamise viivad arvatavasti kõrgemate maksimaalsete plasmakontsentratsioonide ja madalamate C_{\min} väärtusteni neerukahjustusega patsientidel, võrreldes normaalse neerutalitlusega 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_{0-48h} 42857 ng·h/ml.

Patsientidel kreatiini kliirensiga < 50 ml/min või lõpp-stadiumis neeruhaigusega dialüüsi vajavatel täiskasvanud patsientidel soovitatakse pikendada 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 neerutalitluse kahjustusega lastel ja noorukitel. Annuse soovitamiseks andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

HIV- ja HBV-infektsioonita täiskasvanud patsientidele, kellel oli erineva raskusastmega maksakahjustus, mis defineeriti vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile, manustati ühekordselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili. Tenofoviiri farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole annuse kohandamine tarvilik. Keskmised (sulgudes hälbekoeffitsient) tenofoviiri väärtused C_{\max} ja $AUC_{0-\infty}$ olid vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng·h/ml tervetel indiviididel, võrreldes 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 maksakahjustusega 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. Kroonilise toksilisuse 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 fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel tekkis luutoksilisus ≥ 5 -kordsete lastele, noorukitele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide korral; noortel nakatunud ahvidel tekkis luutoksilisus ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide korral (≥ 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 mikrotuumade testi tulemused olid aga negatiivsed.

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

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Tenofoviirdisoproksiil vähendas peri-postnataalse toksilisuse uuringutes siiski järglaste elulemusindeksit ja kaalu emasloomale toksilistes annustes.

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kroskarmelloosnaatrium

Povidoon

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos

Titaandioksiid

Triatsetiin

Indigokarmiin alumiiniumlakk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esimest avamist on 60 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgi ja indukstioonkuumuskattega (koos alumiiniumfooliumiga).

Pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning silikageel-kuivatusainet (mahutis).

Pakendi suurused on järgmised:

karp, mis sisaldab pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja karp, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla saadaval.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Avage pudel, vajutades lapsekindlale korgile ja keerates seda vastupäeva.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1127/001
EU/1/16/1127/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2016

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 TOOTJA**
- 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 TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumeenia

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
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.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et kõikidele arstidele, kes eeldatavasti määravad Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't täiskasvanud patsientidele ja (või) lastele ja noorukitele, varustatakse teabematerjali komplektiga arstidele, kuhu kuuluvad ravimi omaduste kokkuvõte ning asjakohane teavitusematerjal vastavalt järgnevale kirjeldusele:

- Teavitusbrosüür HIV ja neerud, sh kreatiniini kliirensi arvutuslükati
- Teavitusbrosüür HBV ja neerud, sh kreatiniini kliirensi arvutuslükati
- Teavitusbrosüür HIV lastel ja noorukitel
- Teavitusbrosüür HBV lastel ja noorukitel

Teavitusbrosüürid HIV ning HBV ja neerud peavad sisaldama järgnevat olulist teavet:

- HIV- ja HBV-infektsiooniga patsientidel on suurenenud oht neeruhaiguste tekkeks seoses tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimitega nagu Tenofoviirdisoproksiil Zentiva.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't võib kasutada neerukahjustusega patsientidel ainult siis, kui ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest.
- Manustamisintervalli kohandamise olulisus, kasutades Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 245 mg õhukese polümeerikattega tablette täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...49 ml/min.
- Raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsravi saavatel patsientidel ei ole selle ravimi annust võimalik kohandada erineva tugevusega tablettide puudumise tõttu; mistõttu selle patsiendipopulatsiooni ravi ei ole soovitatav. Alternatiivse ravi puudumise korral on võimalik kasutada Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 245 mg õhukese polümeerikattega tablette pikendatud manustamisintervalliga.
- Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on soovitatav kohandada igapäevast annust, kasutades tenofoviirdisoproksiili alternatiivset sobivat ravimvormi, 33 mg/g graanuleid (kontrollida saadavust). Patsientidel, kes ei suuda graanuleid kasutada, võib kasutada Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 245 mg õhukese polümeerikattega tablette pikendatud manustamisintervalliga.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Kui Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't kasutatakse koos nefrotoksiliste ravimitega, tuleb neerutalitlust hoolikalt jälgida vastavalt soovituslikule graafikule.
- Enne ravi alustamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga tuleb hinnata patsiendi neerutalitluse lähteseisundit.
- Ravi ajal Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga on neerutalitluse regulaarne jälgimine väga tähtis.
- Soovituslik graafik neerutalitluse jälgimiseks, kus arvestatakse neerukahjustuse võimalike lisariskifaktorite olemasolu või puudumist.
- Kui seerumi fosfaadisisaldus on < 1,5 mg/dl või kreatiniini kliirens langeb ravi ajal < 50 ml/min, tuleb neerutalitlust uuesti kontrollida ühe nädala jooksul. Kui kreatiniini kliirens on kinnitatud andmetel < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl, tuleb kaaluda ravi katkestamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga. Ravi katkestamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga peab samuti kaaluma, kui neerutalitlus progresseeruvalt halveneb ja selele ei ole ühtegi teist põhjust.
- Kreatiniini kliirensi arvutuslükati kasutusjuhend.

Infolehed HIV ja HBV noorukitele peavad sisaldama järgnevat olulist teavet:

- Noorukite ravis soovitatakse multidistsiplinaarset lähenemist.
- HIV- ja HBV-infektsiooniga patsientidel on suurenenud oht neeruhaiguste tekkeks seoses tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimitega nagu Tenofoviirdisoproksiil Zentiva.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei soovitata kasutada neerukahjustusega lastel ja noorukite raviks.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Kui Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't kasutatakse koos nefrotoksiliste ravimitega, tuleb neerutalitlust hoolikalt jälgida vastavalt soovituslikule graafikule.
- Enne ravi alustamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga tuleb hinnata patsiendi neerutalitluse lähteseisundit.
- Ravi ajal Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga on neerutalitluse regulaarne jälgimine väga tähtis.
- Soovituslik graafik neerutalitluse jälgimiseks, kus arvestatakse neerukahjustuse võimalike lisariskifaktorite olemasolu või puudumist.
- Kui tenofoviirdisoproksiiliga ravitaval lapsel või noorukil on seerumi fosfaadisisaldus < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), tuleb neerutalitlust uuesti kontrollida ühe nädala jooksul.

- Neerutalitluse häire diagnoosimise või kahtluse korral peab konsulteerima nefroloogiga, et kaaluda ravi katkestamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga. Ravi katkestamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga peab samuti kaaluma, kui neerutalitlus progresseeruvalt halveneb ja sellel ei ole ühtegi teist põhjust.
- Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võib põhjustada LMT langust ning Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga seotud LMT muutuste mõju luukoe seisundile ning luumurruriskile tulevikus ei ole lastel ja noorukitel praegu teada.
- Luukahjustuse diagnoosimise või kahtluse korral peab konsulteerima endokrinoloogi ja (või) nefroloogiga.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett ja välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fosfaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 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

Kasutada ära 60 päeva jooksul pärast esimest avamist. Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Esimese avamise kuupäev: [ainult välispakendil]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1127/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva [ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: [ainult välispakendil]
SN: [ainult välispakendil]
NN: [ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist
3. Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on määratud teie lapsele, pidage meeles, et kogu selles infolehes olev teave on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege sõna „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Tenofoviirdisoproksiil Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva sisaldab toimeainena tenofoviirdisoproksiili. See toimeaine on retroviiruste vastane ehk viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on nukleotiid-pöördranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks oluliste ensüümide (HIV puhul pöördranskriptaasi, B-hepatiidi puhul DNA-polümeraasi) pärssimise teel. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- täiskasvanutele,
- noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat, keda on juba ravitud teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise tõttu või on põhjustanud kõrvaltoimeid.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva on ette nähtud ka kroonilise B-hepatiidi, HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- täiskasvanutele,
- noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat.

HBV ravimiseks Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga ei pea olema HIV-nakkust.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Te võite HIV-d või HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2.Mida on vaja teada enne Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist

Ärge võtke Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't

- Kui olete tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiilfosfaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see puudutab teid, öelge seda otsekohe oma arstile ja ärge võtke Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Jälgige, et te ei nakataks teisi inimesi.** Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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.** Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei tohi võtta noorukid, kelle neerud on haiged. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerutalitlust. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võib ravi ajal kahjustada neerusid. Arst võib teie neerutalitluse jälgimiseks määrata teile ravi ajal vereanalüüse. Kui te olete täiskasvanu, võib teie arst soovitada teil tablette harvemini võtta. Määratud annust võib vähendada ainult arsti ettekirjutusel.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt „Muud ravimid ja Tenofoviirdisoproksiil Zentiva“). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerutalitlust üks kord nädalas.

- **Luuprobleemid.** Mõnel kombineeritud retroviirusevastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häire). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise ohuteguriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhked. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Luuprobleemid (mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutorukeste rakkude kahjustusest (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil on B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile parima ravi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst määrata teile vereanalüüse, et jälgida teie maksatalitlust.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kauglearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja te nakatute, võivad teil ravi alustamisel Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga 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 ravi alustamist Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, öelge seda otsekohe 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 lihasnõrkus, 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 vanem kui 65 aastat.** Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ei ole uuritud patsientidel vanuses üle 65 aasta. Kui olete vanem kui 65 aastat ja teile on välja kirjutatud Tenofoviirdisoproksiil Zentiva, jälgib arst teid hoolikalt.

Lapsed ja noorukid

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva sobib järgmistel juhtudel:

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

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva ei sobi järgmistele rühmadele:

- **ei sobi HIV-1 infektsiooniga lastele vanuses kuni 12 aastat,**
- **ei sobi HBV-infektsiooniga lastele vanuses kuni 12 aastat.**

Teavet annustamise kohta vt lõik 3, Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't võtta.

Muud ravimid ja Tenofoviirdisoproksiil Zentiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge katkestage HIV-ravimite kasutamist**, mis arst on teile määranud, ravi alustamisel Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga, kui teil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge võtke Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't**, kui te võtate juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge võtke samaaegselt Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma arstile, kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid.**

Sellised ravimid on muuhulgas järgmised:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
 - foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
 - interleukiin-2 (kasvaja raviks),
 - adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),
 - takroliimus (immuunsupressiooniks),
 - mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Teised ravimid, mis sisaldavad didanosiooni (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiooni, võib didanosiooni sisaldus veres suurened ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni sisaldavate ravimite koosmanustamisel on harva teatatud kõhunäärmepõletikust ja laktatsidoosist (piimhappe liiasus veres), mis mõnel juhul lõppes surmaga. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosiooni kombinatsiooniga.

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

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva koos toidu ja joogiga

Võtke Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

- **Te ei tohi võtta Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't raseduse ajal** ilma arstiga eraldi nõu pidamata. Tenofoviirdisoproksiil Zentiva kasutamise kohta raseduse ajal on kliinilisi andmeid piiratud hulgal ja seda ei manustata tavaliselt rasedatele naistele, välja arvatud juhtudel, kui see on hädavajalik.
- **Püüdke vältida rasestumist** ravi ajal Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga. Rasestumise vältimiseks peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui te rasestute** või planeerite rasedust, peate pöörduma oma arsti poole, et arutada temaga oma retroviirusvastase ravi võimalikku kasu ja ohte nii teile kui teie lapsele.
- **Kui te olete võtnud Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't raseduse ajal**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.
- **Ärge toitke last rinnaga ravi ajal Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga**, sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.
- Kui teil on HIV või HBV, ärge last rinnaga toitke, et vältida rinnapiima kaudu viiruse ülekandumist vastsündinule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võib põhjustada uimasust. Kui te tunnete end Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmise ajal uimaselt, **ärge juhtige autot ega sõitke jalgrattaga** ning ärge käsitsege masinaid või seadmeid.

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva sisaldab laktoosi

Öelge enne Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist arstile, kui te ei talu laktoosi või kui teil on talumatus mis tahes teise suhkru vastu.

3. Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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.

Soovitav annus on järgmine:

- **Täiskasvanutel üks tablett ööpäevas koos toiduga** (näiteks söögi või kerge einega).
- **Noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg** üks tablett ööpäevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Kui teil on erilisi raskusi neelamisega, võite lusikaotsaga tableti purustada. Seejärel segage pulber ligikaudu 100 ml (poole klaasi) 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't harvemini.
- Kui teil on HBV, võib arst soovitada teil teha HIV laborianalüüs, et näha, kas teil on nii HBV kui ka HIV.
- Teiste retroviirusvastaste ravimite kohta lugege teavet nende pakendi infolehtedest.

Kui te võtate Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Tenofoviirdisoproksiil Zentiva tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete oht (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse erakorralisse vastuvõttu nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist.

Kui te lõpetate Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmise

Ärge lõpetage Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmist arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamine Tenofoviirdisoproksiil Zentiva'ga 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmise lõpetamist ilmnenud halvad vereanalüüsinäitajad või 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva võtmise, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus.
- Teatage oma arstile otsekohe 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 Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 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 määrab vajalikud uuringud.

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

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed, mida tuleb otsekohe oma arstile öelda

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** (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 100-st):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärme põletikust,
- neerutorukeste rakkude kahjustus.

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

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

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

Kõige sagedasedmad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- kõhulahtisus,
- oksendamine,
- iiveldus,
- peapööritus,
- lööve,
- nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 10-st):

- peavalu,
- kõhuvalu,
- väsimus,
- täiskõhutunne,

- soolegaasid.

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme.

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

- lihaste lagunemine, lihasvalu või –nõrkus.

Analüüsid 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 neerutorukeste rakkude kahjustusest.

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva't 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.

Kasutage ravim ära 60 päeva jooksul pärast pudeli esmakordset avamist. Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tenofoviirdisoproksiil Zentiva sisaldab

- Toimeaine on tenofoviir. Üks tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiilfosfaati (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile).
- Teised koostisosad on:
tableti sisu
laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, povidoon, magneesiumstearaat;
tableti õhukene polümeerikate
laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid, triatsetiin, indigokarmiin alumiiniumlakk.

Kuidas Tenofoviirdisoproksiil Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Tenofoviirdisoproksiil Zentiva 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pikliku kujuga helesinised tabletid mõõtmetega ligikaudu 17,2 x 8,2 mm.

Saadaval on järgmised pakendi suurused

Karp, milles on 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja karp, milles on 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Avage pudel, vajutades lapsekindlale korgile ja keerates seda vastupäeva.

Igas pudelis on silikageel-kuivatusaine, mida tuleb hoida pudelis, et kaitsta tablette. Silikageel-kuivatusaine on omaette mahutis ning seda ei tohi alla neelata.

Müügiloa hoidja

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi

Tootja

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumeenia

või

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

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