

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tenofoviiridisoproksiilifosfaattia (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 214,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Pitkänomainen, vaaleansininen kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat noin 17,2 x 8,2 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### HIV-1-infektio

Tenofovir disoproxil Zentiva on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille.

Tenofoviiridisoproksiilin aikuisilla todennettu hyöty HIV-1-infektiossa perustuu aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyn tutkimuksen tuloksiin, mukaan lukien potilaita, joilla oli korkea viruskuormitus (> 100 000 kopiota/ml) ja tutkimuksiin, joissa tenofoviiridisoproksiili lisättiin vakaaseen ylläpitohoitoon (pääasiassa kolmoishoito) potilailla, jotka aiemmin olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa ja joilla oli varhaisessa vaiheessa todettu virologinen epäonnistuminen (< 10 000 kopiota/ml, suurimmalla osalla potilaista ollessa < 5 000 kopiota/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva on tarkoitettu myös HIV-1-tartunnan saaneiden 12–< 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, kun potilailla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

Päätöksen antaa Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta potilaille, joilla on HIV-1-infektio ja joita on hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla, tulee perustua potilaan yksilölliseen virusresistenssitestaukseen ja/tai hoitohistoriaan.

#### Hepatiitti B -infektio

Tenofovir disoproxil Zentiva on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta virusreplikaatiosta, jatkuvasti koholla olevat seerumin alaniiniaminotransferaasitasot (ALAT) ja histologista näyttöä aktiivisesta tulehduksesta ja/tai fibroosista (ks. kohta 5.1)
- näyttöä lamivudiiniresistentistä hepatiitti B -viruksesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12– < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-tasot ja aktiivisen tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion ja/tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

#### *Aikuiset*

Suosittelun Tenofovir disoproxil Zentiva -annos HIV:n hoitoon tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

#### Krooninen hepatiitti B

Hoidon ihanteellista kestoja ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavissa tapauksissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6–12 kuukautta HBe-serokonversion (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä) vahvistuksen jälkeen tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasojen on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

#### *Pediatriset potilaat*

##### HIV-1

12–< 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat  $\geq 35$  kg, suositeltu Tenofovir disoproxil Zentiva -annos on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Pienempiä tenofoviiriannoksia (Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttava aine) käytetään myös HIV-1-tartunnan saaneille pediatrisille potilaille iältään 2–< 12 vuotta. Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta on saatavana vain 245 mg:n vahvaisina kalvopäällysteisinä tabletteina, joten se ei sovellu 2–< 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon. Muiden soveltuvien lääkeainemuotojen saatavuus on tarkistettava.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa < 2-vuotiaiden lasten HIV-1-infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Krooninen hepatiitti B

12–< 18-vuotiailla nuorilla, jotka painavat  $\geq 35$  kg, suositeltu Tenofovir disoproxil Zentiva -annos on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Hoidon ihanteellista kestoja ei toistaiseksi tunneta.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa < 35 kg painavien tai 2–< 12-vuotiaiden lasten kroonisen hepatiitti B -infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Unohtunut annos*

Jos potilas unohtaa ottaa Tenofovir disoproxil Zentiva -annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos

potilas unohtaa ottaa Tenofovir disoproxil Zentiva -annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät*

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille, ei ole saatavissa (ks. kohta 4.4).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla.

#### *Aikuiset*

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinin poistuma 50–80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.

#### *Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50–80 ml/min)*

Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee 245 mg tenofoviiridisoproksiilin päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

#### *Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)*

Jos pienemmän annoksen antaminen ei ole mahdollista, voidaan käyttää 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä.

245 mg tenofoviiridisoproksiilin annostelua 48 tunnin välein suositellaan perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallitukseen HIV-negatiivisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat*

Vaihtoehtoisten tablettivahvuuksien puuttuessa annosta ei voida muuttaa riittävästi, joten käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä annosvälejä voidaan käyttää seuraavalla tavalla:

*Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta:* 245 mg tenofoviiridisoproksiilia voidaan antaa 72–96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviiridisoproksiilia voidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen\*.

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

\* Normaalisti annostus kerran viikossa jos noin 4 tunnin kestoisia hemodialyysihoidoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin dialyysihoidon jälkeen.

Annossuositusta ei voida antaa potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoidoa ja joiden kreatiniinin poistuma on < 10 ml/min.

#### Pediatriset potilaat

Tenofoviirisoprosiiliin käyttöä ei suositella pediatrisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

#### Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttö lopetetaan potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B -infektio samanaikaisen HIV-infektion kanssa tai ilman sitä, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Poikkeustapauksissa nielemisvaikeuksista kärsivät potilaat voivat ottaa Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletit liuotettuina vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä tietoa

HIV-vasta-ainetestiä tulee tarjota kaikille HBV-infektiopotilaille ennen tenofoviirisoprosiiliin aloittamista (ks. jäljempänä *Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio*).

#### *HIV-1*

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

#### *Krooninen hepatiitti B*

Potilaille tulee kertoa, ettei tenofoviirisoprosiiliin ole osoitettu ehkäisevän riskiä HBV:n tartumisesta toisiin ihmisiin seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Tarkoituksenmukaisten varotoimien käyttöä tulee jatkaa.

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviirisoprosiilia tai tenofoviiriä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa. Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiininiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia. Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiininiin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen)

didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.

#### Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

Korkeita määriä virologisia epäonnistumisia ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-potilailla, kun tenofoviiridisoproksiilia oli käytetty yhdessä lamivudiinin ja abakaviirin kanssa, sekä lamivudiinin ja didanosiinin kanssa kerran päivässä annosteltuna.

#### Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

##### *Vaikutukset munuaisiin*

Tenofoviiri poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia kliinisesti (ks. kohta 4.8).

##### *Munuaisten seuranta*

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinin poistuma lasketaan ennen tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaattia) myös seurataan 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijää. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

##### *Munuaissairauksien hoitaminen*

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut < 50 ml/min kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla aikuispotilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

##### *Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara*

Tenofoviiridisoproksiiliin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain potilailla, joiden on pakko käyttää samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilia ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos tenofoviiridisoproksiilia annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatilla tehostetun proteaasin estäjän kanssa. Munuaisten toiminnan tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä, on huolellisesti harkittava tenofoviiridisoproksiiliin samanaikaista antoa tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreitit, mukaan lukien kuljettajaproteiinit human organic anion transporter (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä

munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Tenofoviiridisoproksiilin munuaisturvallisuutta on tutkittu ainoastaan hyvin vähän aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 80 ml/min).

#### *Aikuispotilaat, joiden kreatiniinin poistuma on < 50 ml/min, mukaan lukien hemodialyysipotilaat*

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) eikä hemodialyysia tarvitsevilla potilailla. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, annosväliä tulee muuttaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

144 viikon kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettyä tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia aikuispotilailla, joilla on HIV-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, todettiin lonkassa ja selkärangassa pientä luutihyden (bone mineral density, BMD) alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 144. viikolla. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon mennessä. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu 144 viikon aikana.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Osteoporoosia sairastavien potilaiden kohdalla, joilla on korkea murtumariski, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Luustomuutokset (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti proksimaaliseen tubulopatiaan (ks. kohta 4.8).

Luustomuutoksia epäiltäessä tai havaittaessa on syytä pyytää asiantuntijalausunto.

#### *Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla*

Luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Lisäksi munuaistoksisuuden peruuntuvuutta ei voida täysin varmistaa. Tämän vuoksi suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa, jotta hoidon hyöty-riskisuhde voidaan punnita riittävässä määrin tapauskohtaisesti, tarvittava hoidonajan seurannan määrä päätetään (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja lisälääkityksen tarvetta harkita.

#### *Vaikutukset munuaisiin*

Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka viittaavat proksimaaliseen tubulopatiaan, on ilmoitettu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriisilla potilailla iältään 2–< 12 vuotta kliinisessä tutkimuksessa GS-US-104-0352 (katso kohdat 4.8 ja 5.1).

#### *Munuaisten seuranta*

Munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja niiden arvoja on seurattava hoidon aikana kuten aikuisilla (ks. edellä).

### *Munuaisoireiden hoitaminen*

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä.

Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

### *Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara*

Aikuisille annetut suositukset ovat voimassa (ks. edellä).

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa ei saa aloittaa pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatriisilla potilailla, joille kehittyy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofovir disoproxil Zentiva voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei toistaiseksi tiedetä (ks. kohta 5.1).

Jos pediatriisilla potilailla havaitaan tai epäillään luustomuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai nefrologia.

### Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta on rajallisesti tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT)-pisteet ovat > 9. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksan tai munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksan ja sapen sekä munuaisten parametrejä tulee seurata tarkoin tällä potilasryhmällä.

### *Hepatiitin paheneminen*

*Paheneminen hoidon aikana:* Kroonisen hepatiitti B -infektion spontaani paheneminen on suhteellisen yleistä, ja sille on ominaista seerumin ALAT-tason tilapäinen nousu. Kun antiviraalinen hoito on aloitettu, seerumin ALAT-taso saattaa nousta joillakin potilailla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, tähän seerumin ALAT-tason nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden lisääntymistä tai maksan vajaatoimintaa. Kirroosipotilailla saattaa olla suurempi riski maksan vajaatoimintaan hepatiitin pahenemisen jälkeen, minkä vuoksi heitä tulee seurata tarkoin hoidon aikana.

*Paheneminen hoidon loputtua:* Hepatiitin akuuttia pahenemista on myös raportoitu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon. Hoidon jälkeiseen pahenemiseen liittyy yleensä HBV DNA-arvon nousu, ja suurin osa tapauksista vaikuttaa itsestään rajoittuvilta. On kuitenkin raportoitu vakavia pahenemisia mukaan lukien kuolemantapauksia. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

Maksasairausten pahenemiset ovat erityisen vakavia ja joissakin tapauksia kuolemaan johtavia potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus.



*Samanaikainen hepatiitti C- tai D -infektio:* Tenofoviirin tehosta potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti C- tai D -virusinfektio, ei ole tietoja.

*Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio:* HIV-resistenssin kehittymisen riskin vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää ainoastaan osana asianmukaista antiretroviraalista yhdistelmähoitoa potilailla, joilla on samanaikainen HIV-/HBV-infektio. Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toiminnan heikentyminen, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriöitä esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee tarkkailla normaalikäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava. On kuitenkin huomioitava, että ALAT-tason nousu voi liittyä HBV-puhdistumaan tenofoviirihoitoon aikana, ks. edellä *Hepatiitin paheneminen*.

#### Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

On osoitettu, että tenofoviiridisoproksiilin anto yhdessä ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän kanssa suurentaa tenofoviiripitoisuuksia plasmassa, etenkin kun käytetään samanaikaisesti HIV-lääkitystä, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä tenofoviiridisoproksiilin samanaikaiseen antoon yhdessä tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. atatsanaviirin tai darunaviirin) kanssa liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla munuaisten toimintahäiriön riski on suurentunut. Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän kanssa saavia potilaita on seurattava tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten varalta.

#### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

#### Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

#### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat

sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

#### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

#### Iäkkäät

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviiridisoproksiililla.

#### Laktoosi

Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

*In vitro* -kokeiden tuloksiin ja tenofoviirin tunnettuun poistumistiehen perustuen mahdollisuus CYP450-välitteisiin yhteisvaikutuksiin on alhainen tenofoviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

#### *Didanosini*

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

#### *Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet*

Koska tenofoviiri poistuu ensisijassa munuaisten kautta, tenofoviiridisoproksiilin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä kuljettajaproteiinien hOAT 1, hOAT 3 tai MRP 4 (esim. sidofoviiri) kautta, voi lisätä tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

Koska takrolimuusi voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, tarkkaa seuranta suositellaan, kun sitä annetaan samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilin kanssa.

### Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään tenofoviiridisoprosiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa "↑" = suurenee, "↓" = pienenee, "↔" = ei muutosta, "b.i.d." = kahdesti päivässä, "q.d." = kerran päivässä).

**Taulukko 1: Tenofoviiridisoprosiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Antiretroviraaliset lääkkeet</b>		
<b>Proteaasin estäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/ritonaviiri (400 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: Ei merkittävää vaikutusta lopinaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri (300/100 b.i.d./245 q.d.)	Darunaviiri: Ei merkittävää vaikutusta darunaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiri-disoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti entekaviirin kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samaaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirensi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviiri (50 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviiri AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C<sub>max</sub>: ↑ 61 % C<sub>min</sub>: ↑ 115 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 52 %</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg/200 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % C<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviiri (400 mg b.i.d) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegraviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21 %  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C <sub>max</sub> : ↑ 46 % C <sub>min</sub> : ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C<sub>max</sub>: ↓ 47 % C<sub>min</sub>: ↓ 57 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C<sub>max</sub>: ↑ 77 % C<sub>min</sub>: ↑ 121 %</p>	Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviirin ja velpatasviirin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samaaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 44 % C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + darunaviiri (800 mg q.d.) + ritonaviiri (100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ei oleellinen</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ei oleellinen</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri-yhdistelmän sekä darunaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri (400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-3310072: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

<sup>1</sup> Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeitä annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

<sup>2</sup> Sofosbuviirin tärkein verenkierrassa oleva metaboliitti.

<sup>3</sup> Tutkimus suoritettiin 100 mg:n lisäannoksella voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-tartunnan saaneilla potilailla odotettavissa oleva voksilapreviirialtistus.

#### Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettut tutkimukset

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ollut, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti emtrisitabiinin, lamivudiinin, indinaviirin, efavirentsin, nelfinaviirin, sakinaviirin (tehostettu ritonaviirilla), metadonin, ribaviniirin, rifampisiinin, takrolimuusin tai hormonaalisen norgestimaattia/etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisyvalmisteen kanssa.

Tenofoviiridisoproksiili tulee nauttia ruuan kanssa, koska ruoka nostaa tenofoviirin hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

### Imetys

Tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV- ja HBV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n ja HBV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

Tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

*HIV-1 ja hepatiitti B:* Tenofoviiridisoproksiilia saavilla potilailla on harvoin raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luustomuutoksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

*HIV-1:* Arviolta kolmanneksella potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviiridisoproksiililla yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia maha-suoli-alueeseen liittyviä oireita. Noin 1 % tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista aikuispotilaista keskeytti hoidon ruuansulatuskanavaan liittyvien oireiden vuoksi.

Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja didanosinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saattaa johtaa suurentuneeseen haittavaikutusriskiin (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (ks. kohta 4.4).

*Hepatiitti B:* Arviolta neljänneksellä potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviiridisoproksiililla; näistä haittavaikutuksista suurin osa on lieviä. HBV-infektiopotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin esiintyvä tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutus oli pahoinvointi (5,4 %).

Hepatiitin akuuttia pahenemista on raportoitu potilailla hoidon aikana sekä potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi tenofoviiridisoproksiilin osalta perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset esitetään taulukossa 2.

*HIV-1:tä koskevat kliiniset tutkimukset:* HIV-1:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu kokemuksiin kahdesta tutkimuksesta 653 aiemmin hoidetulla potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoproksiilia (n = 443) tai plaseboa (n = 210) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa 24 viikon ajan ja myös vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, jossa 600 aiemmin hoitamaton potilasta sai 144 viikon ajan tenofoviiridisoproksiilia 245 mg (n = 299) tai stavudiinia (n = 301) yhdessä lamivudiinin ja efavirentsin kanssa.

*Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset:* HBV:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (käytettäessä MDRD-kaavaa [modification of diet in renal

disease]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

*Potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus:* Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilia potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, aktiivaineekontrolloidussa tutkimuksessa (GS-US-174-0108), jossa aikuispotilaita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 45) tai emtrisitabiinilla yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) tai entekaviirillä (n = 22) 48 viikon ajan.

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen  $\geq 0,5$  mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti  $< 2$  mg/dl viikon 48 aikana; yhdistettyjen tenofoviiria sisältäneiden ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkittäviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen 16 %:lla (7/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmästä, 4 %:lla (2/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavasta ryhmästä ja 14 %:lla (3/22) entekaviiriryhmästä ilmeni siedettävyyden epäonnistuminen. 13 %:lla (6/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmästä, 13 %:lla (6/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavasta ryhmästä ja 9 %:lla (2/22) entekaviiriryhmästä ilmeni seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen  $\geq 0,5$  mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti  $< 2$  mg/dl.

Viikolla 168 potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, kuolleisuus oli 13 % (6/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 11 % (5/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavassa ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiriryhmässä. Hepatosellulaarisen karsinoman esiintyvyys oli 18 % (8/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 7 % (3/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavassa ryhmässä ja 9 % (2/22) entekaviiriryhmässä.

Henkilöillä, joiden lähtötason CPT-pisteet olivat korkeat, oli suurempi riski saada vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joilla on lamivudiiniresistentti krooninen hepatiitti B infektio:* Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (GS-US-174-0121), jossa 280 lamivudiiniresistenttia potilasta sai tenofoviiridisoproksiilihoitoa (n = 141) tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa (n = 139) 240 viikon ajan, ei todettu uusia tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset, joiden oletetaan liittyvän (ainakin mahdollisesti) hoitoon on luetteloitu seuraavassa elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) tai harvinaisiin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

## **Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin**

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Tenofoviiridisoproksiili</b>
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	hypokalemia <sup>1</sup>
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
Yleiset:	päänsärky
<i>Ruuansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Tenofoviirisoprosiili</b>
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,2</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstiaalinen nefriitti) <sup>2</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsytys

<sup>1</sup> Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviirisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

<sup>2</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviirisoprosiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui tenofoviirisoprosiilille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa (n = 7 319).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *HIV-1 ja hepatiitti B:*

##### Heikentynyt munuaisten toiminta

Koska Tenofovir disoproxil Zentiva voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviirisoprosiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiniinin poistuma aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviirisoprosiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviirisoprosiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

#### *HIV-1:*

##### Yhteisvaikutukset didanosiin kanssa

Tenofoviirisoprosiilin ja didanosiin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saa aikaan didanosiin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

##### Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

##### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja

autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### Hepatiitti B:

##### Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

Nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritetuissa tutkimuksissa esiintyi hoidonaikainen ALAT-tason nousu > 10 kertaa yli normaalin ylärajan ja > 2 kertaa lähtötason 2,6 %:lla tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista. ALAT-tason nousu ilmaantui 8 viikon (mediaani) kuluttua hoidon alusta ja se korjautui hoidon jatkuessa. Useimmissa tapauksissa siihen liittyi viruskuorman pieneneminen  $\geq 2 \log_{10}$  kopiota/ml ennen ALAT-tason nousua tai samanaikaisesti sen kanssa. Maksan toiminnan säännöllistä seurantaa suositellaan hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

##### Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

HBV-infektiopotilailla on HBV-hoidon lopettamisen jälkeen esiintynyt kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitin pahenemisesta (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriiset potilaat

##### HIV-1

Haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimukset GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), jotka suoritettiin 184:llä HIV-1-tartunnan saaneella pediatriisella potilaalla (2–< 18-vuotiaita). Näitä potilaita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 93) tai plasebolla/aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisille tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko*, ja kohta 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. HIV-1-tartunnan saaneilla nuorilla BMD Z -pisteet tenofoviiridisoproksiilia saaneilla henkilöillä olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla tenofoviiridisoproksiiliin vaihtaneiden henkilöiden BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävää hoitoa jatkaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 4 pediatriista potilasta 89:stä, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilihoito mediaanikesto 312 viikkoa), keskeytti osallistumisen proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavien haittavaikutusten takia. Seitsemällä potilaalla arvioitu glomerulaarisuodospoisuus (GFR) oli välillä 70–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Heistä kahden arvioitu GFR laski kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviiridisoproksiilihoito lopettamisen jälkeen.

##### Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu yhteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12–< 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla nuorilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla nuorilla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## Muut erityisryhmät

### Iäkkäät

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviiridisoproksiililla (ks. kohta 4.4).

### Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteella hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatriksille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen merkkien suhteen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3) ja tarvittaessa aloitettava tavanomainen tukihoido.

### Hoito

Tenofoviiri on poistettavissa hemodialyysillä. Tenofoviirin hemodialyysipuhdistuman mediaani on 134 ml/min. Tenofoviirin poistumisesta peritoneaalidialyysillä ei ole tietoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät  
ATC-koodi: J05AF07

### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifosfaatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fosfaattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepävissä perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  heikko estäjä. Enintään 300  $\mu\text{mol/l}$  pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyysissä.

### HIV:iä koskevat tiedot

*HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro*: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1III B 50 % estoon (EC50), on 1–6  $\mu\text{mol/l}$  lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1  $\mu\text{mol/l}$  HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIVBaL:ia vastaan

primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC50 on 4,9 µmol/l MT-4-soluissa.

*Resistenssi:* HIV-1-kantoja, joiden herkkyys tenofoviirille on alentunut ja joissa esiintyy K65R-mutaatio käänteiskopioijaentsyymissä, on valikoitunut *in vitro* ja joissakin potilaissa (ks. *Kliininen teho ja turvallisuus*). Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joita on hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla ja joilla on kantoja, joissa esiintyy K65R-mutaatio (ks. kohta 4.4). Lisäksi K70E-substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden tenofoviirille.

Aiemmin hoidetuille potilaille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu 245 mg tenofoviiridisoproksiilin HIV:n vastaista aktiivisuutta nukleosidiestäjille resistenttejä HIV-1-kantoja vastaan. Tulokset osoittavat, että potilailla, joiden HIV ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, vaste 245 mg tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin vaikutukset aiemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla HIV-1 -tartunnan saaneilla aikuisilla on näytetty 48 viikkoa ja vastaavasti 144 viikkoa kestävässä tutkimuksessa.

GS-99-907-tutkimuksessa 550 aiemmin hoidettua aikuispotilasta sai joko plaseboa tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia 24 viikon ajan. Keskimääräinen lähtötason CD4-solumäärä oli 427 solua/mm<sup>3</sup>, plasman keskimääräinen lähtötason HIV-1 RNA oli 3,4 log<sub>10</sub> kopiota/ml (78 %:lla potilaista viruskuorma oli < 5 000 kopiota/ml) ja edeltäneen HIV-hoidon keskimääräinen kesto oli 5,4 vuotta. HIV-isolaattien lähtötason genotyyppianalyysi 253 potilaalta paljasti, että 94 %:lla potilaista oli nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjäresistenssiin liittyviä mutaatioita, 58 %:lla oli proteaasin estäjiin liittyviä mutaatioita ja 48 %:lla oli ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin liittyviä mutaatioita.

Viikolla 24 aikapainotettu keskimääräinen muutos lähtötasosta log<sub>10</sub> plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG24) oli -0,03 log<sub>10</sub> kopiota/ml plaseboa ja -0,61 log<sub>10</sub> kopiota/ml 245 mg tenofoviiridisoproksiilia saaneilla (p < 0,0001). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviiridisoproksiilin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG24) CD4 -solumäärissä (+13 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/mm<sup>3</sup> plaseboryhmässä, p-arvo = 0,0008). Tenofoviiridisoproksiilin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG48 oli -0,57 log<sub>10</sub> kopiota/ml, potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli alle 400 tai 50 kopiota/ml, oli 41 % ja 18 % vastaavasti). Kahdeksalla (2 %) potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoproksiilia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivinekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirensiin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/mm<sup>3</sup>, plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 log<sub>10</sub> kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

ITT-analyysin mukaan (puuttuvat tiedot ja antiretroviraalisen lääkityksen vaihto tulkittiin epäonnistumisiksi) oli 48. hoitoviikolla tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä 80 %:lla potilaista HIV-1 RNA -taso alle 400 kopiota/ml ja 76 %:lla alle 50 kopiota/ml. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 84 % ja 80 %. 144. viikolla oli 71 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä HIV-1 RNA -taso alle 400 kopiota/ml ja 68 %:lla alle 50 kopiota/ml. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 64 % ja 63 %.

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +169 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili

245 mg -ryhmässä ja -3,09 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +167 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä).

144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +263 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +283 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoproksiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

K65R-mutaatiota esiintyi hieman enemmän tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilailla kuin aktiivisessa kontrolliryhmässä (2,7 % vastaan 0,7 %). Efavirentsi- tai lamivudiiniresistenssiä esiintyi kaikissa tapauksissa ennen K65R:n kehittymistä tai samanaikaisesti sen kanssa. Kahdeksalla tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmän potilaalla oli HIV, joka ilmensi K65R:ää. Näistä seitsemän ilmeni ensimmäisen 48 hoitoviikon aikana ja viimeinen viikolla 96. Viikkoon 144 mennessä ei todettu muita K65R:n kehittymisiä. Yhdelle tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaalle kehittyi K70E-substituutio hänellä olleessa viruksessa. Genotyyppi- ja fenotyypianalyyysien perusteella ei todettu mitään merkkejä muista tenofoviirin resistenssireiteistä.

#### *HBV:tä koskevat tiedot*

*HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro:* Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC<sub>50</sub>-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC<sub>50</sub> (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

*Resistenssi:* HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoproksiiliresistenssi ei todettu (ks. *Kliininen teho ja turvallisuus*). Solupohjaisissa määrittelyissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rL180M- ja rM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7–3,4-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rL180M-, rT184G-, rS202G/I-, rM204V- ja rM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6–6,9-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9–10-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC<sub>50</sub>-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin todennettu hyöty sairaudessa ilman vajaatoimintaa sekä dekompensoitussa sairaudessa perustuu virologiseen, biokemialliseen ja serologiseen vasteeseen aikuisilla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio. Hoidettuihin potilaihin kuuluivat ne, jotka olivat aiemmin hoitamattomia, aiemmin lamivudiinilla hoidettuja, aiemmin adefoviiridipivoksiililla hoidettuja sekä potilaat, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Hyötyä on osoitettu myös histologisen vasteen perusteella potilailla, joilla oli sairaus ilman vajaatoimintaa.

#### *Kokemus potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa 48. viikolla (tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103)*

Alla olevassa taulukossa 3 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoproksiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli täydellinen hoitovaste (määritettynä HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista). Hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna 10 mg adefoviiridipivoksiilihoitoon. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määritettynä vähintään 2 pisteen



parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

Tutkimuksessa GS-US-174-0103 tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osalla potilaista oli ALAT-taso normalisoitunut ja HBsAg hävinnyt viikolla 48 kuin adefoviiridipivoksiiliryhmässä (ks. alla taulukko 3).

**Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 48**

Parametri	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg n = 250	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg n = 125	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg n = 176	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg n = 90
<b>Täydellinen hoitovaste (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Histologinen vaste (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>HBV DNA:n vähentymisen mediaani lähtötasosta<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopiota/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normalisoitunut ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b>				
HBeAg-häviäminen/ serokonversio	ei oleellinen	ei oleellinen	22/21	18/18
HBsAg-häviäminen/ serokonversio	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili < 0,05.

<sup>a</sup> Täydellisen hoitovasteen määrittäminen: HBV DNA -tasot < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>c</sup> HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittämisen tunnistusrajan (limit of detection, LOD) välillä.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [ $< 29$  IU/ml]; Roche Cobas Taqman HBV -määrittämisen kvantifointiraja) adefoviiridipivoksiiliin verrattuna (tutkimus GS-US-174-0102; 91 %, 56 % ja tutkimus GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoproksiilille oli samankaltainen nukleosidilla aiemmin hoidetuilla (n = 51) ja nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla (n = 375) potilailla sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidilla hoidetusta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 69 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 88 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilasta saavutti HBV DNA -suppression

< 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

*48 viikon jälkeiset kokemukset tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103*

Tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 potilaat saivat kaksoissokkohoitoa 48 viikon ajan (joko 245 mg tenofoviiridisoproksiilia tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia), ja siirtyivät sen jälkeen ilman hoidon keskeytystä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon. GS-US-174-0102-tutkimuksessa 77 % ja GS-US-174-0103-tutkimuksessa 61 % potilaista oli mukana tutkimuksessa viikolle 384 asti. Viikoilla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 viraalista supressiota sekä biokemiallista ja serologista vastetta ylläpidettiin jatkamalla tenofoviiridisoproksiilihoitoa (ks. alla taulukot 4 ja 5).

**Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa**

<b>Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)</b>												
Parametri <sup>a</sup>	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125					
	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%) &lt; 400 kopiota/ml (&lt; 69 IU/ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALAT (%) Normalisoitunut ALAT<sup>d</sup></b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologia (%)</b>												
<b>HBeAg- häviäminen/ serokonversio</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>HBsAg- häviäminen/ serokonversio</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

<sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

<sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

<sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>g</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

<sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

<sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>k</sup> Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg-häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

<sup>l</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

- <sup>m</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- <sup>n</sup> Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproskiilihoitoon oli lisätty emtricitabiini (KM-tenofoviiridisoproskiili).
- <sup>o</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.
- <sup>p</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- n/a = ei oleellinen.

**Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa**

Parametri <sup>a</sup>	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
	Tenofoviiridisoproskiili 245 mg n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproskiiliin n = 90					
Viikko	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALAT (%)</b> Normalisoitunut ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologia (%)</b> HBeAg- häviäminen/ serokonversio	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- häviäminen/ serokonversio	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

- <sup>a</sup> Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.
- <sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.
- <sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- <sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.
- <sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.
- <sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- <sup>g</sup> Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproskiilihoitoon oli lisätty emtricitabiini (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.
- <sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- <sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.
- <sup>k</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproskiililla.
- <sup>l</sup> Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproskiilihoitoon oli lisätty emtricitabiini (KM-tenofoviiridisoproskiili).
- <sup>m</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproskiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

- <sup>n</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.
- <sup>o</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.
- <sup>p</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Parittaisen lähtötilanteen ja viikon 240 maksabiopsian tiedot olivat saatavissa 331/489 potilaalta, jotka jatkoivat tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 viikolla 240 (ks. alla taulukko 6). 95 prosentilla potilaista (225/237), joilla ei ollut kirroosia lähtötilanteessa, ja 99 prosentilla potilaista (93/94), joilla oli kirroosi lähtötilanteessa, ei tapahtunut fibroosissa muutosta eikä paranemista (Ishakin fibroosin pisteytys). 94 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa kirroosi (Ishakin fibroosin pisteytys: 5–6), 26 prosentilla (24) ei tapahtunut muutosta Ishakin fibroosin pisteytyksessä ja 72 prosentilla (68) ilmeni kirroosin regressio viikkoon 240 mennessä, mihin liittyi Ishakin fibroosin pisteytyksen aleneminen vähintään 2 pisteellä.

**Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa henkilöissä ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen**

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri- dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri- disoproksiiliin n = 125 <sup>d</sup>	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri- dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri- disoproksiiliin n = 90 <sup>d</sup>
Histologinen vaste <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Histologiaa analysoitiin ainoastaan potilailta, joilta oli saatavissa maksabiopsian tietoja (poissa = ei huomioitu) viikkoon 240 mennessä. Emtrisitabiinin lisäämisen jälkeistä vastetta ei ole huomioitu (yhteensä 17 henkilöä molemmista tutkimuksista).

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

<sup>d</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

*Kokemus potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla*

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiililla aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log<sub>10</sub> kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytettävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi seerumin HBV DNA -arvon keskiarvon muutos lähtötasosta -5,74 log<sub>10</sub> kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

*Kokemus potilaista, joilla on jatkuva virusreplikaatio (tutkimus GS-US-174-0106)*

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA  $\geq$  1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään

satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [ $< 29$  IU/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV -määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

*Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)*  
Tutkimus GS-US-174-0108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiiviainekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviiriin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen  $\geq 0,5$  mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

Potilaiden, joiden CPT-pisteet olivat  $\leq 9$ , tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä 74 % (29/39) ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä 94 % (33/35), saavuttama HBV DNA oli < 400 kopiota/ml 48 hoitoviikon jälkeen.

Kaiken kaikkiaan tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat liian rajallisia jotta voitaisiin vetää ratkaisevia johtopäätöksiä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitosta verrattuna tenofoviiridisoproksiilihoitoon (ks. alla taulukko 7).

**Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48**

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
<b>Siedettävyyden epäonnistuminen (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen <math>\geq 0,5</math> mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV DNA n (%)</b> < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)

	<b>Tutkimus 174-0108</b>		
Parametri	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
<b>≥2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasossa</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Keskiarvon muutos lähtötasosta CPT- pisteityksessä</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD- pisteityksessä</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622

<sup>b</sup> p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

#### *48 viikon jälkeiset kokemukset tutkimuksessa GS-US-174-0108*

Käytettäessä analyysia, jossa tutkimuksesta poisputoaminen/hoidon vaihtaminen = epäonnistuminen, 50 % (21/42) tenofoviiridisoproksiilia saavista potilaista, 76 % (28/37) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavista potilaista ja 52 % (11/21) entekaviiriä saavista potilaista saavutti viikolla 168 HBV DNA -arvon < 400 kopiota/ml.

#### *Kokemus lamivudiiniresistenttia HBV:tä sairastaneilla potilailla viikolla 240 (tutkimus GS-US-174-0121)*

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA ≥ 1 000 IU/ml) ja genotyypistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 henkilöllä 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 henkilöllä 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoiton jälkeen 115 henkilöllä 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 henkilöllä 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 henkilöllä 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 henkilöllä 65:sta (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla henkilöillä, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista kahdella henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviämistä viikkoon 240 mennessä, mutta ei serokonversiota anti-HBs:aan. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetulla henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen ja kahdella näistä viidestä esiintyi serokonversiota anti-HBs:aan.

#### *Kliininen resistenssi*

Yhteensä 426 HBeAg-negatiiviselta (GS-US-174-0102, n = 250) ja HBeAg-positiiviselta (GS-US-174-0103, n = 176) potilaalta, jotka alun perin satunnaistettiin kaksoissokkohoitoon tenofoviiridisoproksiililla ja sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoproksiililla, tutkittiin genotyypin muutokset HBV-polymeraasissa lähtötasosta. Genotyypin arviointi viikolla 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) ja 384 (n = 2) kaikilta potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, osoitti ettei tenofoviiridisoproksiilimonoterapian aikana kehittyneet tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin liittyviä mutaatioita.

Yhteensä 215 HBeAg-negatiiviselta (GS-US-174-0102, n = 125) ja HBeAg-positiiviselta (GS-US-174-0103, n = 90) potilaalta, jotka alun perin satunnaistettiin kaksoissokkohoitoon adefoviiridipivoksiililla ja sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoproskiililla, tutkittiin genotyypin muutokset HBV-polymeraasissa lähtötasosta. Genotyypin arviointi viikolla 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) ja 384 (n = 2) kaikilta potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, osoitti ettei tenofoviiridisoproskiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoproskiiliresistenssiin liittyviä mutaatioita.

GS-US-174-0108-tutkimuksessa 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoproskiilia enintään 168 viikon ajan.

Genotyypitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidonaikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8 potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoproskiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyypianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoproskiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoproskiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

GS-US-174-0121-tutkimuksessa 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoproskiilia enintään 240 viikon ajan. Kumulatiivisesti oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA > 400 kopiota/ml) heidän tenofoviiridisoproskiilihoitonsa viimeisenä ajankohtana. Heidän joukostaan sekvenssidataa parittaisesta lähtötasosta ja hoidonaikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 2:lle 4 potilaasta. Tenofoviiridisoproskiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatriassa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoproskiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoproskiilia (tenofoviiridisoproskiili-tenofoviiridisoproskiili-ryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48 (n = 6), viikolla 72 (n = 5), viikolla 96 (n = 4), viikolla 144 (n = 2) ja viikolla 192 (n = 3), arvioitiin genotyyppi. 54 potilasta (mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutettua plasebohoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoproskiilia (PLB-TDF-ryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoproskiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

#### Pediatriset potilaat

*HIV-1:* GS-US-104-0321-tutkimuksessa 87:aa HIV-1-tartunnan saanutta 12–< 18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta hoidettiin tenofoviiridisoproskiililla (n = 45) tai plasebolla (n = 42) yhdessä optimoidun ylläpito-hoidon kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen rajoitusten vuoksi tenofoviiridisoproskiilin hyötyä plaseboon verrattuna ei osoitettu plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Nuorten osalta hyötyä kuitenkin odotetaan aikuisten tietojen ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen (ks. kohta 5.2) perusteella.

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproskiilihoitoa tai plaseboa, lannerangan keskimääräinen BMD Z-pistemäärä oli lähtötasossa -1,004 ja vastaavasti -0,809 ja koko kehon keskimääräinen BMD Z-pistemäärä oli -0,866 ja vastaavasti -0,584. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (kaksoissokkovaiheen loppu) olivat -0,215 ja -0,165 lannerangan BMD Z-pistemäärässä ja -0,254 ja -0,179 koko kehon BMD Z-pistemäärässä tenofoviiridisoproskiili- ja vastaavasti plaseboryhmän osalta. BMD:n lisääntymisen keskimääräinen osuus oli tenofoviiridisoproskiiliryhmässä pienempi plaseboryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoproskiiliryhmän nuorella ja yhdellä plaseboryhmän nuorella oli merkittävää lannerangan BMD:n alenemista (määriteltynä > 4 %:n alenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproskiilihoitoa 96 viikon ajan, BMD Z-pistemäärät laskivat lannerangan osalta -0,341 verran ja koko kehon osalta -0,458 verran.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 97 aikaisemmin hoitoa saanutta 2–12-vuotiasta potilasta, joilla saavutettiin vakaa virologinen suppressio stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävillä hoidoilla, satunnaistettiin korvaamaan stavudiini tai tsidovudiini tenofoviiridisoproksiililla (n = 48) tai jatkamaan alkuperäistä hoitoa (n = 49) 48 viikon ajan. Viikolla 48 tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista 83 %:lla ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmän potilaista 92 %:lla oli HIV-1 RNA-pitoisuus < 400 kopiota/ml. Eroon niiden potilaiden suhteellisessa määrässä, joilla oli < 400 kopiota/ml viikolla 48, vaikutti pääasiassa suurempi lopetusmäärä tenofoviiridisoproksiiliryhmässä. Kun puuttuvat tiedot suljettiin pois, 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja 94 %:lla potilaista stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä oli HIV-1 RNA -pitoisuus < 400 kopiota/ml viikolla 48.

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa tai stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa, keskimääräinen lannerangan BMD Z-pistemäärä oli vastaavasti -1,034 ja -0,498 ja keskimääräinen koko kehon BMD Z-pistemäärä -0,471 ja -0,386 lähtötasolla. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) olivat vastaavasti lannerangan BMD Z-pistemäärässä 0,032 ja 0,087 ja koko kehon BMD Z-pistemäärässä -0,184 ja -0,027. Keskimääräinen lannerangan luomassan lisääntymisen osuus viikolla 48 oli samanlainen tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Koko kehon luomassan kasvu oli pienempi tenofoviiridisoproksiiliryhmässä verrattuna stavudiini- tai tsidovudiiniryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiililla hoidetulla henkilöllä ja ei yhdelläkään stavudiinilla tai tsidovudiinilla hoidetulla henkilöllä esiintyi merkittävä (> 4 %) lannerangan BMD:n aleneminen viikolla 48. Lannerangan BMD Z-pistemäärä laski -0,012 ja koko kehon pistemäärä -0,338 niillä 64 henkilöllä, joita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla 96 viikkoa. BMD Z-pisteitä ei säädetty pituuden ja painon mukaan.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa neljä 89:stä tenofoviiridisoproksiilia saaneesta pediatriisesta potilaasta keskeytti hoidon proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavien haittavaikutusten vuoksi (mediaani tenofoviiridisoproksiilihoito 104 viikkoa).

*Krooninen hepatiitti B:* GS-US-174-0115-tutkimuksessa 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12–18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA  $\geq$  105 kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT ( $\geq$  2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferonipohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoproksiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA  $\geq$  105 kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoproksiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoproksiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien



osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoproksiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoproksiili-ryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoproksiili-ryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä (41,7 %). Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

**Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192**

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri disoproksiili-tenofoviiri disoproksiili	PLB-tenofoviiri disoproksiili	Tenofoviiri disoproksiili-tenofoviiri disoproksiili	PLB-tenofoviiri disoproksiili	Tenofoviiri disoproksiili-tenofoviiri disoproksiili	PLB-tenofoviiri disoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z-pisteet (SD) <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lannerangan BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z-pisteet (SD) <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Koko kehon BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % <sup>b</sup>	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % <sup>b</sup>	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

<sup>a</sup> BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

<sup>b</sup> Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tenofoviiridisoproksiilin käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa HIV:ssä ja kroonisessa hepatiitti B:ssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tenofoviiridisoproksiili on vesiliukoinen esteriesiaste, joka *in vivo* muuttuu nopeasti tenofoviiriksi ja formaldehydiksi.

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

### Imeytyminen

Kun tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta HIV-potilaille, tenofoviiridisoproksiili imeytyy nopeasti ja muuntuu tenofoviiriksi. HIV-potilaille toistuvasti aterian yhteydessä annostellun tenofoviiridisoproksiilin jälkeen tenofoviirin  $C_{max}$ , AUC- ja  $C_{min}$  -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml ja 64,4 (39,4 %) ng/ml. Paaston jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan tunnin kuluttua annoksen jälkeen ja ruuan kanssa otettuna kahden tunnin kuluttua. Tenofoviirin oraalinen hyötyosuus tenofoviiridisoproksiilista oli paastonneilla potilailla noin 25 %. Tenofoviiridisoproksiilin anto runsasrasvaisen aterian kanssa lisäsi oraalista hyötyosuutta niin, että tenofoviirin AUC nousi noin 40 % ja  $C_{max}$  noin 14 %. Ensimmäisen tenofoviiridisoproksiiliannoksen jälkeen aterioinneilla potilailla mediaani  $C_{max}$  seerumissa oli 213–375 ng/ml. Tenofoviiridisoproksiilin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

### Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen tenofoviirin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi arvioitiin noin 800 ml/kg. Kun tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, tenofoviiri kulkeutuu useimpiin kudoksiin suurimpien pitoisuuksien esiintyen munuaisissa, maksassa ja suolen sisällössä (prekliiniset tutkimukset). *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle 0,7 % ja seerumiproteiiniin alle 7,2 % tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01–25 µg/ml.

### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Tenofoviiri ei myöskään merkittävästi suurempina pitoisuuksia, (noin 300-kertaisina) kuin *in vivo* havaitut, estänyt *in vitro* lääkemetabolioita, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, tai CYP1A1/2). Tenofoviiridisoproksiililla ei pitoisuutena 100 µmol/l ollut minkäänlaista vaikutusta yhteenkään CYP450-isoentsyymeistä, paitsi CYP1A1/2:en, jossa havaittiin pieni (6 %), mutta tilastollisesti merkittävä aleneminen CYP1A1/2:n substraatin metabolisoinnissa. Näihin tietoihin perustuen on epätodennäköistä, että kliinisesti merkittävää yhteisvaikutuksia esiintyisi tenofoviiridisoproksiilin ja CYP450:n metaboloimien lääkkeiden välillä.

### Eliminaatio

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70–80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annoksen jälkeen. Kokonaispuhdistuma on noin 230 ml/h/kg (noin 300 ml/min). Munuaispuhdistuma on noin 160 ml/h/kg (noin 210 ml/min), mikä ylittää glomerulaarisuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityksen on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia.

Tutkimuksissa on vahvistettu tenofoviirin aktiivisen tubulaarisen erityksen reitin kulkevan proksimaaliseen tubulussoluun human organic anion transporters (hOAT) 1 ja 3 kautta, ja erittyvän virtsaan monilääkeresistentin proteiinin 4 (MRP 4) avulla.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tenofoviirin farmakokinetiikka oli riippumaton tenofoviiridisoprosiilin annoksesta annosrajoissa 75–600 mg, eikä siihen vaikuttanut toistuva annostus millään annostasolla.

### Ikä

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu iäkkäillä (yli 65-vuotiailla).

### Sukupuoli

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa naisilla koskevan rajallisen tiedon perusteella sukupuolella ei ole mitään suurta vaikutusta.

### Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

### Pediatriset potilaat

*HIV-1:* Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12–< 18-vuotiaita), joiden paino oli  $\geq 35$  kg. Keskimääräinen ( $\pm$  SD)  $C_{\max}$  on  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  ja  $\text{AUC}_{\text{tau}}$   $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g h/ml}$ . Tenofoviirialtistus nuorilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

*Krooninen hepatiitti B:* Vakaan tilan tenofoviirialtistus HBV-tartunnan saaneilla nuorilla potilailla (12–< 18-vuotiaita), jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu 245 mg tenofoviiridisoprosiilitableteilla alle 12-vuotiailla lapsilla tai lapsilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoprosiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinin poistuman (Creatinine Clearance, CrCl) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Annossuositusten munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joiden mukaan annosväliä pidennetään, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan  $C_{\min}$ -arvoja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tämän seikan kliinistä merkitystä ei tunneta.

Potilailla, joilla on hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 10 ml/min), dialyysien välisenä aikana tenofoviiripitoisuudet nousivat huomattavasti 48 tunnin sisällä saavuttaen 1 032 ng/ml:n  $C_{\max}$ :n keskiarvon ja 42 857 ng·h/ml:n  $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ :n keskiarvon.

On suositeltavaa muuttaa tenofoviiridisoprosiilin 245 mg annosväli aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on < 50 ml/min, tai potilailla, joilla jo on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) (ks. kohta 4.2).

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joita ei hoideta hemodialyysillä ja joiden kreatiniinin poistuma on < 10 ml/min, sekä potilailla, joiden loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) hoidetaan peritoneaaldialyysihoidolla tai jollakin muulla dialyysimuodolla.

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Tietoja ei ole saatavilla, joten suosituksia annostuksesta ei voida antaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Heikentynyt maksan toiminta

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta Child-Pugh-Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista heikentynyttä maksan toimintaa. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng·h/ml normaaleilla koehenkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

#### Solunsisäinen farmakokinetiikka

Ihmisen proliferoimattomissa perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (PBMC:t) tenofoviiridisofaatin puoliintumisaika oli noin 50 tuntia, fytohemagglutiniinistimuloituissa soluissa se oli noin 10 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolik kasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emolle myrkyllisillä annoksilla.

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Triasetiini  
Indigokarmiini alumiinilakka

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta  
Avatun pullon kesto aika on 60 vrk.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin ja induktiokuumasaus (alumiinifoliolla).  
Pullo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piigeelikui vausainekapselin (pakkauksessa).

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:  
ulkopakkaukset, joissa on yksi pullo, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja ulkopakkaukset, joissa on 90 (3 pulloa, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Avaa pullo painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta aikuisille ja/tai nuorille potilaille, saavat lääkärin koulutusmateriaalin, joka sisältää valmisteyhteenvedon ja asianmukaisen koulutusesitteen, joka sisältää seuraavat:

- HIV-tartuntaan liittyvien munuaisongelmien koulutusesite, joka sisältää myös kreatiniinin poistuman mittatikon



- HBV-tartuntaan liittyvien munuaisongelmien koulutusessite, joka sisältää myös kreatiniinin poistuman mittatikon
- nuorten potilaiden HIV-tartuntoihin liittyvän koulutusessitteen
- nuorten potilaiden HBV-tartuntoihin liittyvän koulutusessitteen.

HIV- ja HBV-tartuntaan liittyvien munuaisongelmien koulutusessitteen täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- HIV- ja HBV-tartunnan saaneilla potilailla on suurentunut munuaissairauksien vaara tenofoviiridisoproksiilia sisältävien valmisteiden, kuten Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen, käytön yhteydessä.
- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta tulee käyttää potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.
- Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteisten tablettien annosvälin muuttamisen tärkeys aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on 30–49 ml/min.
- Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella aikuisille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysipotilaille, joiden annosta ei voida riittävästi sovittaa tällä valmisteella puuttuvien vaihtoehtoisten tablettivahvuuksien vuoksi. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteisten tablettien annosvälejä voidaan käyttää.
- Päivittäisen annoksen muuttamista käyttäen muuta soveltuvaa lääkekuuota, kuten tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeita (tarkista saatavuus), suositellaan potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min). Potilaille, jotka eivät pysty käyttämään raevalmistetta ja jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteisten tablettien annosvälejä voidaan käyttää.
- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttämistä on vältettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt munuaistoksisia lääkevalmisteita. Jos Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään samanaikaisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa, munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti suositellun aikataulun mukaisesti.
- Potilaiden lähtötason munuaisten toiminta on arvioitava ennen Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aloittamista.
- On tärkeää seurata munuaisten toimintaa säännöllisesti Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana.
- Suositeltu munuaisten toiminnan seuranta-aikataulu ottaen huomioon heikentyneen munuaisten toiminnan lisäriskitekijöiden esiintyminen tai puuttuminen.
- Munuaisten toiminta on arvioitava uudelleen yhden viikon kuluessa, jos seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl tai jos kreatiniinin poistuma laskee hoidon aikana arvoon < 50 ml/min. Jos kreatiniinin poistuman vahvistetaan olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaatti laskee arvoon < 1,0 mg/dl, Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä on harkittava. Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.
- Ohjeet kreatiniinin poistuman mittatikon käyttämisestä.

Nuorten potilaiden HIV- ja HBV-tartuntoihin liittyvien koulutusessitteiden täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Nuorten potilaiden hoidossa suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa.
- HIV- ja HBV-tartunnan saaneilla potilailla on suurentunut munuaissairauksien vaara tenofoviiridisoproksiilia sisältävien valmisteiden, kuten Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen, käytön yhteydessä.
- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei suositella käytettäväksi pediatriisilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.
- Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttämistä on vältettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt munuaistoksisia lääkevalmisteita. Jos Tenofovir

disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään samanaikaisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa, munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti suositellun aikataulun mukaisesti.

- Potilaiden lähtötason munuaisten toiminta on arvioitava ennen Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aloittamista.
- On tärkeää seurata munuaisten toimintaa säännöllisesti Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana.
- Suositeltu munuaisten toiminnan seuranta-aikataulu ottaen huomioon heikentyneen munuaisten toiminnan lisäriskitekijöiden esiintyminen tai puuttuminen.
- Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla nuorella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa.
- Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa havaitaan tai epäillään, on konsultoitava nefrologia ja harkittava Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä. Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.
- Tenofovir disoproxil Zentiva voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteseen liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumarisktiin ei toistaiseksi tiedetä nuorilla potilailla.
- Jos havaitaan tai epäillään luustomuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai nefrologia.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Pullon etiketti ja ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tenofoviiridisoproksiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fosfaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 (3 pulloa, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käytä 60 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta. Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.  
Avaamispäivä: [vain ulkopakkaus]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1127/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/16/1127/002 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tenofovir disoproxil Zentiva [vain ulkopakkaus]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [vain ulkopakkaus]

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: [vain ulkopakkaus]  
SN: [vain ulkopakkaus]  
NN: [vain ulkopakkaus]

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviiridisoproksiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Tenofovir disoproxil Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja
3. Miten Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tämän pakkausselosteen tiedot koskevat lastasi (jolloin sana ”sinä” on ymmärrettävä ”lapsesi”).

#### **1. Mitä Tenofovir disoproxil Zentiva on ja mihin sitä käytetään**

Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää vaikuttavaa ainetta tenofoviiridisoproksiilia. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion tai HBV-infektion tai kummankin hoitoon käytettävä antiretroviraalinen tai antiviraalinen lääke. Tenofoviiri on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä, josta käytetään yleisesti NRTI-nimitystä. Sen vaikutus perustuu virusten lisääntymiselle tärkeiden entsyymien (HIV:ssä käänteiskopioijan, hepatiitti B:ssä DNA-polymeraasin) normaalin toiminnan estoon. HIV:ssä Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

**Tenofovir disoproxil Zentiva on lääke HIV-infektion (HIV eli ihmisen immuunikatovirus) hoitoon.** Tabletit sopivat:

- **aikuisille**
- **12–< 18-vuotiaille nuorille, joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai jotka ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

**Tenofovir disoproxil Zentiva on myös lääke kroonisen hepatiitti B -virusinfektion (HBV) hoitoon.** Tabletit sopivat:

- **aikuisille**
- **12–< 18-vuotiaille nuorille.**

Voit saada Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HBV:n hoitoon, vaikkei sinulla olisikaan HIV:iä.

**Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa.** Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ottaessasi voit silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Voit myös tartuttaa HIV:n tai HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä HIV:llä tai HBV:llä.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja

### Älä ota Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja

- jos olet allerginen tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilifosfaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille äläkä ota Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja.

- **Varo tartuttamasta toisia ihmisiä.** Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä. Tenofovir disoproxil Zentiva ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Noudata asianomaisia varotoimenpiteitä tämän ehkäisemiseksi.
- **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia munuaisissasi.** Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei saa antaa nuorille, joilla on ongelmia munuaisissa. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan. Tenofovir disoproxil Zentiva saattaa hoidon aikana vaikuttaa munuaisiisi. Lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seuratakseen munuaistesi toimintaa. Jos olet aikuinen, lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan tabletteja harvemmin. Älä pienennä lääkärin määräämää annosta, ellei lääkäri ole pyytänyt sinua tekemään niin.

Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa munuaisiasi (ks. Muut lääkevalmisteet ja Tenofovir disoproxil Zentiva). Ellei tätä voida välttää, lääkäri tulee seuraamaan munuaistesi toimintaa kerran viikossa.

- **Luustoon liittyvät häiriöt.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville HIV-aikuispotilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, kerro lääkärille.

Luustoon liittyviä häiriöitä (johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Jos sinulla on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksan toiminnan seuraamiseksi.
- **Kiinnitä huomiota infektioihin.** Jos sinulla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja saat muun infektion, sinulle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua aloitettua Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että elimistösi parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektioomerkkeihin aloitettua Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle on määrätty Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja, lääkäri tulee seuraamaan sinua tarkoin.

### Lapset ja nuoret

Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletit sopivat:

- **HIV-1-tartunnan saaneille 12–< 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg ja joita on jo hoidettu** aiemmin muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai jotka ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia
- **HBV-tartunnan saaneille 12–< 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletit eivät sovi seuraaville ryhmille:

- **Ei HIV-1-tartunnan saaneille alle 12-vuotiaille lapsille**
- **Ei HBV-tartunnan saaneille alle 12-vuotiaille lapsille.**

Katso annostus kohdasta 3, Miten Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan.

### Muut lääkevalmisteet ja Tenofovir disoproxil Zentiva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- Jos sinulla on sekä HBV että HIV, **älä lopeta minkään** lääkärin määräämään **HIV-lääkkeen ottoa** aloitettuaasi Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien oton.
- **Älä ota Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja**, jos ennestään käytät muita tenofoviirisäilyä tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä ota Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.
- **On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa munuaisiasi.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
  - amfoterisiini B (sieni-infektioon)
  - foskarnaatti, gansikloviiri tai sidofoviiri (virusinfektioon)
  - interleukiini-2 (syövän hoitoon)
  - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
  - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
  - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosiniä sisältävät (HIV-infektioon käytettävät) lääkkeet:** Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien otto muiden didanosiniä sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiniin pitoisuuksia veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu haimatulehduksia ja joskus kuolemaan johtanutta maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviirisäilyä ja didanosiniä

sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviirin ja didanosiinin yhdistelmällä.

- **On myös tärkeää kertoa lääkärille**, jos otat ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviriinia/velpatasviiria/voksilapreviiria hepatiitti C -infektion hoitoon.

### **Tenofovir disoproxil Zentiva ruuan ja juoman kanssa**

**Ota Tenofovir disoproxil Zentiva yhdessä ruuan kanssa** (esim. ateria tai välipala).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Älä ota Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja raskauden aikana** ellei ole erityisesti keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Vaikka Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti kliinistä tietoa, sitä ei yleensä käytetä, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.
- **Yritä välttää raskaaksi tulemista** Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana. sinun on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisykeinoja.
- **Jos tulet raskaaksi** tai suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä antiretroviraalisen hoitosi hyödyistä ja riskeistä sinulle ja lapsellesi.
- **Jos olet ottanut Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja** raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet NRTI-läkkeitä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- **Älä imetä Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana**, sillä tämän lääkkeen vaikuttava aine erittyy äidinmaitoon.
- Jos sinulla on HIV-infektio tai HBV-infektio, älä imetä, ettei virus tartu lapseen äidinmaidon välityksellä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tenofovir disoproxil Zentiva voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana, **älä aja moottoriajoneuvoja tai polkupyörää** äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### **Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää laktoosimonohydraattia**

Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut sinulle, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

## **3. Miten Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suositteltu annos on:**

- **Aikuiset: Yksi tabletti päivässä ruuan kanssa** (esim. ateria tai välipala)
- **12–< 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** Yksi tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

Jos sinulla on erityisiä nielemisvaikeuksia, muserra tabletti lusikan kärjellä ja sekoita se noin 100 ml:aan (puoli lasia) vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua liukenemisen edistämiseksi. Juo seos välittömästi.

- **Ota aina lääkärin määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkahoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkärin neuvo sinua niin tekemään.
- **Jos olet aikuinen ja sinulla on munuaisongelmia**, lääkärisi saattaa neuvoa sinua ottamaan Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja harvemmin.
- Jos sinulla on HBV, lääkäri saattaa ehdottaa HIV-testiä tarkastaakseen, onko sinulla sekä HBV että HIV.

Tarkista muiden antiretroviraalisten lääkkeiden pakkausselosteista, kuinka nämä lääkkeet tulee ottaa.

### **Jos otat enemmän Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettia, sinulla voi olla lisääntynyt riski tästä lääkkeestä johtuvien mahdollisten haittavaikutusten saamiseen (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset). Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepullo mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

### **Jos unohdat ottaa Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja**

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Tenofovir disoproxil Zentiva -annosta.

Jos sinulta jää Tenofovir disoproxil Zentiva -annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun sinun olisi pitänyt ottaa se.

- Jos annoksen normaalista ottamisajankohdasta on **alle 12 tuntia**, ota annos niin pian kuin mahdollista ja sitä seuraava annos taas määrättyyn aikaan.
- Jos annoksen normaalista ottamisajankohdasta on **yli 12 tuntia**, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos määrättyyn aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

**Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamisen jälkeen**, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamisesta.

### **Jos lopetat Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien oton**

Älä keskeytä Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista ilman lääkärin lupaa. Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon lopettaminen saattaa johtaa lääkärin suosittaman hoidon tehon alenemiseen.

**Jos sinulla on hepatiitti B tai HIV ja hepatiitti B (samanaikainen infektio)**, on hyvin tärkeää, ettet lopeta Tenofovir disoproxil Zentiva -hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käytön mistä syystä tahansa, etenkin, jos koet haittavaikutuksia tai jos sinulla on jokin muu sairaus.
- Kerro lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.

- Ota yhteys lääkäriin ennen kuin aloitat uudelleen Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkärisi määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lääkärille**

**Maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on harvinainen (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta käyttäjästä) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:

- syvä, nopea hengitys
- uneliaisuus
- pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu.

Jos epäilet, että sinulla on **maitohappoasidoosi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.**

#### **Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (voi esiintyä enintään 1:llä 100:sta käyttäjästä):

- haimatulehduksen aiheuttama **vatsakipu**
- munuaisten tubulussolujen vaurioituminen.

Seuraavat haittavaikutukset ovat **harvinaisia** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta käyttäjästä):

- munuaistulehdus, **runsasvirtsaisuus ja janon tunne**
- **virtsamuutokset** ja **selkäkipu** johtuen munuaisongelmista, myös munuaisten vajaatoiminnasta
- luiden pehmeneminen (yhdessä **luukivun** kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena
- **rasvamaksa.**

**Jos arvelet, että sinulla saattaa olla jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, keskustele lääkärin kanssa.**

#### **Yleisimmät haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (voi esiintyä yli 1:llä 10:stä käyttäjästä):

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- huimaus
- ihottuma
- heikkouden tunne.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista.

## Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (voi esiintyä enintään 1:llä 10:stä käyttäjästä):

- päänsärky
- vatsakipu
- väsymys
- vatsan turvotus
- ilmavaivat.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä.

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (voi esiintyä enintään 1:llä 100:sta käyttäjästä):

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä.

Lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena.

Seuraavat haittavaikutukset ovat **harvinaisia** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta käyttäjästä):

- maksatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen.

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen

**Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä 60 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta. Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää

- Vaikuttava aine on tenofoviiri. Yksi tabletti sisältää tenofoviiridisoproksiilifosfaattia (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia).
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi, triasetiini, indigokarmiini alumiinilakka.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pitkänomaisia, vaaleansinisiä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat noin 17,2 x 8,2 mm.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

Ulkopakkaukset sisältäen 1 pullon, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja 3 pulloa, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Avaa pullo painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

Kukin pullo sisältää piigeelikuivausainekapselin, joka on pidettävä pullossa tablettien suojaamiseksi. Piigeelikuivausainekapseli on erillisessä pakkauksessaan ja sitä ei saa niellä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

tai

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Saksa

Tietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

#### **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

**Danmark**

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

**Malta**

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



**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.