

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tenófóvír tvísóproxíl fosfat (sem jafngildir 245 mg af tenófóvír tvísóproxíl).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 214,5 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Ílangar, ljósbláar filmuhúðaðar töflur u.þ.b. 17,2 x 8,2 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

HIV-1 sýking

Tenofovir disoproxil Zentiva er ætlað ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar hjá fullorðnum einstaklingum, sem eru sýktir af HIV-1.

Hjá fullorðnum eru niðurstöður um gagnsemi tenófóvír tvísóproxíls við HIV-1 sýkingu byggðar á einni rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, þ.m.t. sjúklingum með mikinn veirufjölda (> 100.000 eintök/ml) og rannsóknum þar sem tenófóvír tvísóproxíl var bætt við stöðuga meðferð sem enn stóð yfir (einkum meðferð með þremur andretróveirulyfjum) hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð nægði ekki til að halda veirufjölda í skefjum (< 10.000 eintök/ml, þar sem meirihluti sjúklinga hafði < 5.000 eintök/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva er einnig ætlað til meðferðar á unglíngum sem eru sýktir af HIV-1 og með ónæmi gegn NRTI eða eiturverkanir sem koma í veg fyrir notkun lyfja sem eru fyrsti valkostur, á aldrinum 12 til < 18 ára.

Valið á Tenofovir disoproxil Zentiva til að meðhöndla HIV-1 sýkta sjúklinga sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður skal byggt á veirunæmisprófum og/eða meðferðarsögu hvers sjúklings fyrir sig.

Lifrabólga B

Tenofovir disoproxil Zentiva er ætlað sem meðferð við langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sjúklingum með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi ásamt merkjum um virka veirufjölgun, með viðvarandi hækkun á gildum alanín amínótransferasa (ALAT) í sermi og vefjafræðileg einkenni um virka bólgu og/eða bandvefsaukningu (sjá kafla 5.1).
- merki um lifrabólguveiru B, ónæma fyrir lamívúdíni (sjá kafla 4.8 og 5.1).
- lifrarsjúkdóm með lifrabilun (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið sem meðferð við langvinnri lifrabólgu B hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi og merki um virkan sjúkdóm í ónæmiskerfi, þ.e. virka veirufjölgun og viðvarandi hækkun á ALAT gildum í sermi, eða vefjafræðileg einkenni um miðlungsmikla eða verulega bólgu og/eða bandvefsaukningu. Hvað varðar ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum, sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga og/eða meðferð langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

HIV-1 og langvinn lifrabólga B

Fullorðnir og unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega ≥ 35 kg:

Ráðlagður skammtur af Tenofovir disoproxil Zentiva við meðferð gegn HIV eða við meðferð gegn langvinnri lifrabólgu B er 245 mg (ein tafla) á dag til inntöku með mat.

Ákvörðunin um að hefja meðferð hjá börnum (unglingum) þarf að byggjast á vandlegri íhugun á þörfum hvers sjúklings og með hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um meðferð hjá börnum, þar með talið gildi vefjafræðilegra upplýsinga í upphafi. Meta skal ávinninginn af langvarandi veirubælingu samhliða áframhaldandi meðferð gegn áhættunni af langvarandi meðferð, þar með talið tilkomu ónæmrar lifrabólgu B veiru og óvissu um langtímaáhrif eiturverkana á bein og nýru (sjá kafla 4.4).

Hækkun á ALAT gildum í sermi skal vera viðvarandi í a.m.k. 6 mánuði fyrir meðferð hjá börnum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi vegna HBeAg jákvæðrar langvinnrar lifrabólgu B; og í a.m.k. 12 mánuði hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæðan sjúkdóm.

Lengd meðferðar hjá fullorðnum og unglingum með langvinna lifrabólgu B

Ákjósanlegasta lengd meðferðar er óþekkt. Íhuga má að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð í minnst 12 mánuði eftir að HBe mótefnavending (hvarf HBeAg og hvarf HBV DNA ásamt staðfestum mótetnum gegn HBe í tveimur sermissýnum í röð með a.m.k. 3-6 mánaða millibili) hefur verið staðfest eða fram að HBs mótetnavendingu eða þar til verkun hverfur (sjá kafla 4.4). Reglulega skal fylgjast með ALAT gildum í sermi og HBV DNA gildum að lokinni meðferð til að greina megi síðkomið veirufæðilegt bakslag.
- Hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð minnst fram að HBs mótetnavendingu eða þar til verkun hverfur greinilega. Einnig má íhuga að hætta meðferð eftir að stöðugri veirubælingu hefur verið náð (þ.e. í að minnsta kosti 3 ár), að því gefnu að fylgst sé reglulega með ALAT gildum í sermi og HBV DNA gildum að lokinni meðferð til að greina megi síðkomið veirufæðilegt bakslag. Ef lengri meðferð stendur lengur en 2 ár er mælt með reglulegu mati til staðfestingar því að viðeigandi sé fyrir sjúklinginn að halda meðferð áfram.

Hjá fullorðnum sjúklingum með vantepraðan lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt.

Börn

Minni skammtar af tenófovíri (virka innihaldsefni Tenofovir disoproxil Zentiva) eru einnig notaðir við meðferð hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára með HIV-1 sýkingu og langvinna lifrabólgu B. Tenofovir disoproxil Zentiva fæst einungis sem 245 mg filmuhúðaðar töflur og henta þær því ekki fyrir börn á aldrinum 2 til < 12 ára. Kanna skal hvort aðrar hentugar samsetningar eru fánlegar.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tenófovír tvísóproxíls hjá börnum yngri en 2 ára sem eru sýkt af HIV-1 eða langvinnri lifrabólgu B. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur tekur ekki skammt af Tenofovir disoproxil Zentiva en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Tenofovir disoproxil Zentiva með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Tenofovir disoproxil Zentiva og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Tenofovir disoproxil Zentiva, skal taka aðra töflu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 1 klst. eftir töku Tenofovir disoproxil Zentiva þarf hann ekki að taka annan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um ráðlagðan skammt fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Tenófovír skilst út um nýru og útsetning fyrir tenófovíri eykst hjá sjúklingum með truflun á nýrnastarfsemi.

Fullorðnir

Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun tenófovír tvísóproxíl hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.) og langtíma öryggisgögn hafa ekki verið metin hvað varðar væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.). Þess vegna á aðeins að nota tenófovír tvísóproxíl fyrir fullorðna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst vega þyngra en áhætta.

Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.)

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun 245 mg tenófovír tvísóproxíls einu sinni á dag fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Miðlungsskert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.)

Ef gjöf minni skammts er ekki möguleg má nota lengd skammtabil með 245 mg filmuhúðuðum töflum.

Hægt er að gefa 245 mg tenófovír tvísóproxíl á 48 klst. fresti byggt á líkanagerð varðandi lyfjahvarfaupplýsingar við notkun stakskammts hjá einstaklingum sem voru HIV-neikvæðir eða ekki sýktir af HBV en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi, þar með talið nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst blóðskilunar, en sem ekki hefur verið staðfest í klínískum rannsóknum. Því skal hafa náði eftirlit með klínískri svörun við meðferð og nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og sjúklingar í blóðskilun:

Ekki er hægt að aðlaga skammta nægilega með þessu lyfi vegna skorts á öðrum töflustyrkleika. Því er notkun hjá þessum sjúklingahópi ekki ráðlögð. Ef önnur meðferð er ekki fyrir hendi má nota lengd skammtabil 245 mg filmuhúðuðum töflunum sem hér segir:

Alvarlega skert nýrnastarfsemi: Gefa má 245 mg tenófovír tvísóproxíl á 72-96 klst. fresti (skammtað tvisvar sinnum í viku).

Sjúklingar í blóðskilun: Gefa má 245 mg tenófovír tvísóproxíl á 7 daga fresti að lokinni blóðskilunarlotu*.

Þessar aðlaganir á bilum milli skammta hafa ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum. Hermilíkon gefa til kynna að lenging skammtabíla með Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmuhúðuðu töflunum sé ekki ákjósanlegur kostur og geti valdið auknum eituráhrifum og hugsanlega ónógri svörun. Því skal hafa náið eftirlit með klínískri svörun við meðferð og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

* Almennt, skammtagjöf einu sinni í viku miðað við 3 blóðskilunarlotur á viku, sem hver um sig er u.þ.b. 4 klst. að lengd, eða eftir samtals 12 klst. af blóðskilun.

Ekki er unnt að gefa niðurstöðu um skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga sem ekki eru í blóðskilun með kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín.

Börn

Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ef hætt er að gefa Tenofovir disoproxil Zentiva sjúklingum með langvinna lifrabólgu B hvort sem þeir eru samhliða sýktir af HIV eða ekki skal hafa náið eftirlit með þessum sjúklingum til að leita vísbendinga um versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Tenofovir disoproxil Zentiva töflur eru til inntöku með mat einu sinni á dag.

Í undantekningartilvikum hjá sjúklingum sem eiga sérstaklega erfitt með að gleypa, má gefa sjúklingum Tenofovir disoproxil Zentiva með því að leysa töfluna upp í að minnsta kosti 100 ml af vatni, appelsínusafa eða vinberjasafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Þjóða skal öllum HBV sýktum sjúklingum upp á HIV mótefnaþæmningu áður en meðferð með tenófóvír tvísóproxíli er hafin (sjá hér á eftir *Samhliða sýking HIV-1 og lifrabólgu B*).

HIV-1

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Lifrabólga B

Sjúklingar skulu hafa í huga að ekki hefur verið sýnt fram á að tenófóvír tvísóproxíl komi í veg fyrir HBV-smit með kynmökum eða blóðblöndun. Viðhalda skal áfram viðeigandi varúðarráðstöfunum.

Samhliða lyfjagjöf með öðrum lyfjum

- Ekki skal gefa Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvír alafenamid.
- Ekki skal gefa Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða adefóvír tvípívoxíli.
- Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Þriðætt meðferð með núkleósíðum/núkleótíðum

Greint hefur verið frá hárrí títíni þess að ekki tækist að halda veirufjölda í skefjum og að fram kæmi lyfjaónæmi, hvoru tveggja á fyrstu stigum meðferðar hjá HIV sjúklingum, þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða lamívúdíni og abacavíri og einnig samhliða lamívúdíni og dídanósíni sem meðferð einu sinni á dag.

Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

Áhrif á nýru

Tenófóvír skilst aðallega út um nýru. Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við klíniska notkun tenófóvírs tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með tenófóvír tvísóproxíli er hafin og einnig að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og þéttni fosfats í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu.

Umsjón með nýrnastarfsemi

Ef þéttni fosfats í sermi er < 1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í < 50 ml/mín. hjá fullorðnum sjúklingi sem fær tenófóvír tvísóproxíl, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Íhuga skal jafnframt að stöðva meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hjá fullorðnum sjúklingum með minnkun kreatínínúthreinsunar í < 50 ml/mín. eða lækkun þéttni fosfats í sermi í < 1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að rjúfa meðferð með tenófóvír tvísóproxíli ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Samhliða lyfjagjöf og hætta á eiturvekunum á nýru

Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls ef verið er að gefa lyf með eiturvekun á nýru eða þau verið notuð nýverið (s.s. amínóglúkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamidín, vankómýsín, cidófóvír eða interleukín-2). Sé samhliða notkun tenófóvír tvísóproxíls og lyfja með eiturvekun á nýru óhjákvæmileg, skal fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi sjúklinga.

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gígtarlyfi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða bólgueyðandi gígtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá tenófóvír tvísóproxíl samhliða próteasahemli örvaðan af rítónavíri eða kóbísistati. Þörf er á nánú eftirliti með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum með áhættuþætti hvað varðar nýru þarf að leggja vandlegt mat á samhliða lyfjagjöf tenófóvír tvísóproxíls með örvuðum próteasahemli.

Tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið metið klínískt hjá sjúklingum á lyfjum sem skiljast út með sömu flutningsleið í nýra, þ.m.t. flutningspróteínin *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eða MRP 4 (multidrug resistance protein) (s.s. cidófóvír, lyf þekkt fyrir eiturvekun á nýru). Þessi nýrnaflutningspróteín gætu verið ábyrg fyrir seytun í nýrnapiplum og að hluta til fyrir brotthvarfi tenófóvírs og cidóvírs í nýrum. Þess vegna gætu lyfjahvörf þessara efna sem seytast um sömu flutningsleið í nýra, þ.m.t. flutningspróteínin hOAT 1 og 3 eða MRP 4, breyst ef þau eru gefin saman. Samtímis notkun þessara lyfja sem seytast um sömu flutningsleið í nýra er ekki ráðlögð nema hún sé óhjákvæmileg. Ef svo er skal fylgjast með nýrnastarfsemi vikulega (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi tenófóvír tvísóproxíls hvað varðar nýrun hefur aðeins verið rannsakað að mjög takmörkuðu leyti hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín.).

Fullorðnir sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín., þar með taldir sjúklingar í blóðskilun

Takmörkuð gögn liggja fyrir varðandi öryggi og verkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna á aðeins að nota tenófóvír tvísóproxíl ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst vega þyngra en áhætta. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda er ekki mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíls. Ef engin önnur meðferð er fyrir hendi þarf að aðlaga bil milli skammta og hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif á bein

Í 144 vikna klínískri samanburðarrannsókn á HIV sýktum sjúklingum, þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við stavudín í samsettri meðferð með lamívúdíní og efavírensi hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, kom fram smávægileg minnkun á beinþéttni í mjöðm og hrygg í báðum meðferðarhópum. Minnkun á beinþéttni í hrygg og breytingar á beinvísun frá upphafsgildum voru marktækt meiri í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl í 144. viku. Minnkun á beinþéttni í mjöðm var marktækt meiri í þessum hópnum fram að 96. viku. Hins vegar reyndist hvorki vera aukin hætta á brotum né vísbendingar um afbrigðileika í beinum sem máli skipta klínískt á 144 vikum.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Íhuga skal aðra meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Afbrigðileiki í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) kann að tengjast aðlægum píplukvilla í nýrum (sjá kafla 4.8).

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

Óvissa ríkir varðandi langtímaáhrif eiturverkana á bein og nýru. Auk þess er ekki fyllilega ljóst hvort eiturverkanir á nýru séu afturkræfar. Því er mælt með þverfaglegri aðkomu til að meta ávinning/áhættu af meðferð í hverju tilfalli fyrir sig, ákvarða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur (m.a. hvort hætta eigi meðferð) og íhuga þörf á viðbótarmedferð.

Áhrif á nýru

Tilkynnt var um aukaverkanir á nýru sem samrýmdust aðlægum píplukvilla í nýrum hjá HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til < 12 ára í klínísku rannsókninni GS-US-104-0352 (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) fyrir meðferð og hafa eftirlit með henni meðan á meðferð stendur eins og hjá fullorðnum (sjá hér að ofan).

Umsjón með nýrnastarfsemi

Ef þéttni fosfats í sermi er staðfest sem < 3,0 mg/dl (0,96 mmól/l) hjá barni sem fær tenófóvír tvísóproxíl, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Ef grunur leikur á afbrigðileika í nýrum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar hjá nýrnasérfræðingi til þess að ákveða hvort rjúfa skuli meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

Einnig má íhuga að rjúfa meðferð með tenófóvír tvísóproxíli ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir

Samhliða lyfjagjöf og hætta á eiturvekunum á nýru
Sömu ráðleggingar eiga við og hjá fullorðnum (sjá hér að ofan).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki skal hefja notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og hætta skal gjöf hjá börnum sem verða fyrir skertri nýrnastarfsemi meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur.

Áhrif á bein

Tenofovir disoproxil Zentiva gæti dregið úr beinþéttni. Sem stendur er ekki vitað um áhrif breytinga á beinþéttni í tengslum við tenófóvír tvísóproxíl á langtíma heilbrigði beina eða hætta á brotum í beinum í framtíðinni (sjá kafla 5.1).

Ef afbrigðileiki í beinum greinist hjá börnum eða ef grunur leikur á slíku skal leita sérfræðiráðgjafar hjá innkirtlasérfræðingi og/eða nýrnasérfræðingi.

Liffrarsjúkdómar

Upplýsingar varðandi öryggi og verkun eru mjög takmarkaðar hvað varðar lifrarþega.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun tenófóvír tvísóproxíls hjá HBV sýktum sjúklingum með liffrarsjúkdóm með lifrabilun og stig > 9 samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-skalanum (CPT). Þessir sjúklingar kunna að eiga meiri hætta á alvarlegum aukaverkunum á lifur og nýru. Því skal hafa náið eftirlit með lifrar/galls- og nýrnagildum hjá þessum sjúklingahópi.

Versnun lifrabólgu

Versnun meðan á meðferð stendur: Sjálfkrafa versnun langvinnrar lifrabólgu B er nokkuð algeng og einkennist af skammvinnri hækkun ALAT gilda í sermi. Þegar andveirumeðferð hefur verið hafin er hugsanlegt að ALAT gildi í sermi hækki hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með liffrarsjúkdóm í jafnvægi hafði þessi hækkun ALAT gilda í sermi yfirleitt ekki í för með sér hækkun á styrk gallrauða eða lifrabilun. Sjúklingar með skorpulifur geta átt meiri hætta á liffrarsjúkdómi með lifrabilun í kjölfar versnunar lifrabólgu og því á að hafa náið eftirlit með þeim meðan á meðferð stendur.

Versnun eftir að meðferð er hætt: Einnig hefur verið tilkynnt um bráða versnun lifrabólgu hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð gegn lifrabólgu B. Versnun eftir meðferð tengist venjulega hækkun HBV DNA og gengur oftast til baka af sjálfu sér. Hins vegar hefur verið tilkynnt um alvarlega versnun, þ.m.t. dauðsföll. Fylgjast skyldi með lifrarstarfsemi með reglulegu millibili, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í minnst 6 mánuði eftir að meðferð gegn lifrabólgu B er hætt. Ef við á má fyrirskipa að meðferð við lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn liffrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Versnun lifrarástands er einkar alvarleg og getur jafnvel valdið dauða hjá sjúklingum með liffrarsjúkdóm með lifrabilun.

Samhliða sýking lifrabólgu C eða D: Engin gögn liggja fyrir um verkun tenófóvírs hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólguveiru C eða D.

Samhliða sýking HIV-1 og lifrabólgu B: Vegna hætta á myndun HIV ónæmis skal aðeins nota tenófóvír tvísóproxíl sem hluta af viðeigandi lyfjasamsetningu gegn retróveirum hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV/HBV. Hjá sjúklingum, sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, combination antiretroviral therapy) og skal hafa eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun liffrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð. Hins vegar ber að hafa í huga að hækkun ALAT gilda getur verið hluti af HBV úthreinsun meðan á meðferð með tenófóvíri stendur. Sjá hér á undan, *Versnun lifrabólgu*.

Notkun með tilteknum veirulyfjum við lifrabólgu C

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og ledipasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs eykur plasmabættni tenófóvírs, sérstaklega þegar það er notað ásamt meðferð við alnæmisveiru (HIV) sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl og lyfjahvarfahvata (ritónavír eða cobicistat). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem samhliða gjöf ledipasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og tenófóvír tvísóproxíls ásamt örvuðum HIV-próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darúnavíri) hefur í för með sér, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa aukna hættu á nýrnabilun. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem fá ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvír/velpatasvír eða sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír samhliða tenófóvír tvísóproxíli og örvuðum HIV-próteasahemli.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavudini, dídanósíni og zidovudini. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zidovudini. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmis endurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Aldraðir

Tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum en yngri sjúklingum skal gæta varúðar þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið öldruðum.

Laktósa

Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna og samkvæmt því sem vitað er um eyðingu tenófóvírs er lítil hættá á CYP450 milliverkunum tenófóvírs og annarra lyfja.

Ekki er mælt með samhliða notkun

Ekki skal gefa Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvír alafenamid.

Ekki skal gefa Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða adefovíri tvípívoxíli.

Didanósín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf tenófóvír tvísóproxíls og didanósíns (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem tenófóvír hverfur fyrst og fremst brott um nýrun getur samhliða lyfjagjöf tenófóvírs tvísóproxíls og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu með flutningspróteinunum hOAT 1, hOAT 3 eða MRP 4 (t.d. cídófóvír) aukið styrk tenófóvírs í sermi og/eða lyfsins sem er gefið samhliða.

Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls sé verið að nota lyf með eiturverkun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, amínóglýkósíðar, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamidín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Þar sem takrólímus getur haft áhrif á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti þegar það er gefið samhliða tenófóvír tvísóproxíli.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir á milli tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“).

Tafla 1: Milliverkanir á milli tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/rítónavír (300 einu sinni á dag/100 einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenófóvír: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).
Lopinavír/rítónavír (400 tvisvar sinnum á dag/100 tvisvar sinnum á dag)	Lopinavír/rítónavír: Engin marktæk áhrif á lopinavír/rítónavír Lyfjahvarfabreytur. Tenófóvír: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).
Darunavír/rítónavír (300/100 tvisvar sinnum á dag)	Darunavír: Engin marktæk áhrif á darunavír/rítónavír Lyfjahvarfabreytur. Tenófóvír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
NRTIs		
Dídanósín	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Ráðið er frá því að gefa tenófóvír tvísóproxíl og dídanósín samhliða (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaða CD4 frumutalningu, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Adefovír tvípívoxíl	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki skal gefa tenófóvír tvísóproxíl samtímis adefovír tvípívoxíli (sjá kafla 4.4).
Entekavír	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Engar klínískt marktækar milliverkanir urðu á lyfjahvörfum þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða entekavíri.

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
Veirulyf við lifrabólgu C		
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) +atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Aukin plasmahéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, ledipasvír/sófosbúvírs og atazanavír/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl þ.m.t. nýrnabilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvír/sófosbúvír og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavír eða cobicistat).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + darunavír/rítónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Aukin plasmaspéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, ledipasvír/sófosbúvírs og darunavír/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl þ.m.t. nýrnabilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvír/sófosbúvír og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavír eða cobicistat).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/ tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvír getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravír AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvír getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni dag /100 mg einu sinni dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíl, sófosbúvírs/velpatasvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þ.m.t. talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíl við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbísisitati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnarstarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + darunavír/rítónavír (800 mg einu sinni á dag /100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíl, sófosbúvírs/velpatasvírs og darunavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíl við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbísisitati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnarstarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófovír tvísóproxíli
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + lopinavír/rítónavír (800 mg/200 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíl, sófosbúvírs/velpatasvírs og lopinavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíl, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíl við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbísisitati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnarstarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + raltegravír (400 mg tvisvar á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvír getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli þ.m.t. nýrnabilun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/ tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs og efavirenz minnki plasmahéttu velpatasvírs. Ekki er mælt með samhliða gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs með lyfjameðferð sem felur í sér efavirenz.</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvír getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
<p>Sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag.)³ + darúnavír (800 mg q.d.) + rítónavír (100 mg einu sinni á dag.) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag.)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og darúnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbísistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum.

¹ Gögn mynduð við samhliða skömmun með ledipasvír/sófosbúvírs. Dreiftð gjöf (með 12 klst. á millibili) skilaði svipaðum niðurstöðum.

² Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóði.

³ Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxílaprevíri til að ná útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-smit.

Rannsóknir á öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir urðu á lyfjahvörfum þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða emtricitabíni, lamívúdíni, indianvíri, efavirensi, nelfianvíri, saquinavíri (örvaðan af rítónavíri), metadoni, ribavírini, rifampícini, takrólímus eða hormónagetnaðarvörninni norgestimat/etínyl estradiól.

Tenófóvír tvísóproxíl skal taka inn með fæðu, þar sem fæða eykur aðgengi tenófóvírs (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikið magn upplýsinga liggur fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Dýrarrannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Íhuga má notkun tenófóvír tvísóproxíls á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Í heimildum hefur verið sýnt fram á að útsetning fyrir tenófóvír tvísóproxíli á þriðja þriðjungi meðgöngu dregur úr hættunni á að HBV berist frá móður til ungbarns ef tenófóvír tvísóproxíl er gefið mæðrum, til viðbótar við lifrabólgu B ónæmisglóbúlín og bóluefni gegn lifrabólgu B handa ungbörnum.

Í þremur klínískum samanburðarrannsóknum var alls 327 þunguðum konum með langvinna HBV-sýkingu gefið tenófóvír tvísóproxíl (245 mg) einu sinni á dag frá 28. til 32. meðgönguviku og í 1 til 2 mánuði eftir fæðingu; konum og ungbörnum þeirra var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir fæðingu. Ekkert öryggismerki kom í ljós út frá þessum gögnum.

Brjóstagjöf

Sýnt hefur verið fram á að tenófóvír skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Tenofovir disoproxil Zentiva.

Almennt er ekki mælt með brjóstagjöf HIV-smitaðra og HBV-smitaðra mæðra, til að koma í veg fyrir að barnið smitist.

Frjósemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

HIV-1 og lifrabólga B: Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og í sjaldgæfum tilvikum aðlægan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxil. Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá kafla 4.4).

HIV-1: Búast má við að hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinga komi fram aukaverkanir í tengslum við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum. Yfirleitt er um að ræða vægar eða miðlungsalvarlegar aukaverkanir frá meltingarvegi. Um 1% fullorðinna sjúklinga í meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hættu meðferð vegna meltingartruflana.

Lifrabólga B: Búast má við að hjá u.þ.b. fjórðungi sjúklinga komi fram aukaverkanir í tengslum við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli, yfirleitt vægar. Í klínískum rannsóknum á HBV sýktum sjúklingum var algengasta aukaverkunin af tenófóvír tvísóproxíli ógleði (5,4%).

Tilkynnt hefur verið um bráða versnun lifrabólgu hjá sjúklingum í meðferð og hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð gegn lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum tenófóvír tvísóproxíls er byggt á öryggisgögnum úr klínískum rannsóknum og reynslu í kjölfar markaðssetningar. Allar aukaverkanir koma fram á töflu 2.

Klínískar rannsóknir í tengslum við HIV-1: Mat á aukaverkunum í gögnum úr klínískri rannsókn í tengslum við HIV-1 er byggt á reynslu úr tveimur rannsóknum á 653 meðferðarreindum sjúklingum, sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (fjöldi = 443) eða lyfleysu (fjöldi = 210) ásamt öðrum andretróveirulyfjum í 24 vikur og einnig úr tvíblindri rannsókn með samanburði við annað lyf þar sem 600 sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg (fjöldi = 299) eða stavudini (fjöldi = 301) ásamt lamívúdini og efavirensi í 144 vikur.

Klínískar rannsóknir í tengslum við lifrabólgu B: Mat á aukaverkunum í gögnum úr klínískri rannsókn í tengslum við HBV er aðallega byggt á reynslu úr tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem 641 fullorðinn sjúklingur með langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm í jafnvægi fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg daglega (n = 426) eða adefovír tvípívoxíli 10 mg daglega (n = 215) í 48 vikur. Aukaverkanir sem fram komu við áframhaldandi meðferð í 384 vikur voru í samræmi við öryggismynstur tenófóvír tvísóproxíls. Eftir upphafsversnun sem var u.þ.b. -4,9 ml/mín. (með Cockcroft-Gault-jöfnu) eða -3,9 ml/mín./1,73 m²

(með MDRD-jöfnu, modification of diet in renal disease) eftir fyrstu 4 vikur meðferðar, var árleg versnun á nýrnastarfsemi frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli -1,41 ml/mín. á ári (með Cockcroft-Gault-jöfnu) og -0,74 ml/mín./1,73 m² á ári (með MDRD-jöfnu).

Sjúklingar með lifrarsjúkdóm með lifrabílu: Öryggismynstur tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabílu var metið í tvíblindri rannsókn með samanburði við virkt lyf (GS-US-174-0108) þar sem fullorðnir sjúklingar fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) eða emtricitabíni ásamt tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) eða entekavíri (n = 22) í 48 vikur.

Í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl hættu 7% sjúklinga meðferð vegna aukaverkana; hjá 9% sjúklinga varð vart við staðfesta aukningu kreatínins í sermi um > 0,5 mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl út viku 48; Það var enginn tölfræðilega marktækur munur á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír og hópnum sem fékk entekavír. Eftir 168 vikur upplifðu 16% (7/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 4% (2/45) í hópnum sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls og 14% (3/22) í hópnum sem fékk entekavír brugðið þol. Hjá þrettán prósent (6/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíls, 13% (6/45) í hópnum sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls og 9% (2/22) í hópnum sem fékk entekavír kom fram staðfest aukning kreatínins í sermi \geq 0,5 mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl.

Í viku 168, hjá þessum hópi sjúklinga sem voru með lifrarsjúkdóm með lifrabílu, var tíðni dauðsfalla 13% (6/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 11% (5/45) í hópnum sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls og 14% (3/22) í hópnum sem fékk entekavír. Tíðni lifrarfrumukrabbameins var 18% (8/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 7% (3/45) í hópnum sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls og 9% (2/22) í hópnum sem fékk entekavír.

Einstaklingar með há CPT upphafsgildi áttu meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B sem er ónæm fyrir lamívúdíni: Engra nýrra aukaverkana tengdum tenófóvír tvísóproxíli varð vart í slembiráðaðri, tvíblindri rannsókn (GS-US-174-0121) þar sem 280 sjúklingar, sem voru ónæmir fyrir lamívúdíni, fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 141) eða emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli (n = 139) í 240 vikur.

Þær aukaverkanir sem virðast tengjast (a.m.k gætu tengst) meðferð eru taldar upp hér á eftir. Aukaverkunum er skipt niður eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (\geq 1/10); algengar (\geq 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (\geq 1/1.000 til < 1/100) eða mjög sjaldgæfar (\geq 1/10.000 til < 1/1.000).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum tengdum tenófóvír tvísóproxíli, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar.

Tíðni	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Mjög algengar:	blóðfosfatsskortur ¹
Sjaldgæfar:	blóðkalíumlækkun ¹
Mjög sjaldgæfar:	mjólkursýrublóðsýring
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	sundl
Algengar:	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur
Sjaldgæfar:	brísbólga
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	auknir transamínasar

Tíðni	Tenófóvír tvísóproxíl
Mjög sjaldgæfar:	fituhrörnun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Mjög algengar:	útbrot
Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa ¹ , vöðvaslen ¹
Mjög sjaldgæfar:	beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{1,2} , vöðvakvilli ¹
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	
Sjaldgæfar:	hækkað kreatínín, aðlægur píplukvilli í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni)
Mjög sjaldgæfar:	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ² , nýrnaþvaghlaup (<i>nephrogenic diabetes insipidus</i>)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað:</i>	
Mjög algengar:	þróttleysi
Algengar:	þreyta

¹ Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvír tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

² Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar en ekki varð vart við hana í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum eða við undanþágumeðferð með tenófóvír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum og undanþágumeðferðinni (n = 7.319).

Lýsing á völdum aukaverkunum

HIV-1 og lifrabólga B:

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem Tenofovir disoproxil Zentiva getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8 *Samantekt á öryggi*). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíls var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturvefningu á nýru) eiga aukna hættu því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá tilvikum mjólkursýrublóðsýringar með tenófóvír tvísóproxíli einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með áhættuþætti eins og sjúklingar með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingar sem fá samhliða lyf sem þekkt er að valda mjólkursýrublóðsýringu eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur, þar á meðal banvæna.

HIV-1:

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (*Immune reactivation syndrome*)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga). Hins vegar er

breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Lifrabólga B:

Versnun lifrabólgu meðan á meðferð stendur

Í rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu fengið nukleósíð áður kom fram hækkun ALAT gilda sem nam > 10 sinnum ULN (eðlileg efri mörk) og > 2 sinnum frá upphafsgildum hjá 2,6% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli. Miðgildistími fram að hækkun ALAT gilda var 8 vikur, gildin gengu til baka með áframhaldandi meðferð og í flestum tilfellum tengdist hækkunin minnkun veirufjölda sem nam $\geq 2 \log_{10}$ eintök/ml sem kom fram fyrir eða samtímis hækkun ALT gilda. Mælt er með reglubundnu eftirliti á lifrarstarfsemi á meðan meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HBV sýktum sjúklingum hafa komið fram klínísk og rannsóknartengd merki um versnun lifrabólgu eftir að HBV meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Börn

HIV-1

Mat á aukaverkunum er byggt á tveimur slembiröðuðum rannsóknum (rannsókn GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) á 184 börnum sem sýkt voru af HIV-1 (á aldrinum 2 til < 18 ára) og fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 93) eða lyfleysu/virku samanburðarlyfi (n = 91) samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum í 48 vikur (sjá kafla 5.1). Aukaverkanir sem fram komu hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru í samræmi við það sem kom fram í klínískum rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Tilkynnt hefur verið um minnkaða beinþéttni hjá börnum. Hjá unglíngum sem sýktir voru af HIV-1 reyndist Z stig beinþéttni lægra hjá einstaklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl en hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Hjá börnum sem voru sýkt af HIV-1 reyndist Z stig beinþéttni lægra hjá einstaklingum sem skiptu yfir í tenófóvír tvísóproxíl en hjá einstaklingum sem héldu áfram meðferð með stavudíni eða zidovudíni (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í rannsókn GS-US-104-0352 hættu 8 af 89 börnum (9,0%) sem voru útsett fyrir tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi tenófóvír tvísóproxíl útsetningar 331 vika) notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli. Sjö sjúklingar voru með áætlaða gauklasíun (GFR) á bilinu 70 til 90 ml/mín./1,73 m². Af þeim fengu 3 sjúklingar klínískt marktæka lækkun á áætlaðri gauklasíun, sem gekk til baka eftir að meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var hætt.

Langvinn lifrabólga B

Mat á aukaverkunum er byggt á slembiraðaðri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0115) á 106 unglíngum (á aldrinum 12 til < 18 ára) með langvinna lifrabólgu B sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 52) eða lyfleysu (n = 54) í 72 vikur og á slembiraðaðri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0144) hjá 89 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B (2 til < 12 ára) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 60) eða lyfleysu (n = 29) í 48 vikur. Aukaverkanirnar sem fram komu hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru í samræmi við þær sem fram komu í klínískum rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Minnkuð beinþéttni hefur sést hjá börnum 2 til <18 ára sem sýkt eru af HBV. Z stig beinþéttni reyndist lægra hjá einstaklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl en hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið öldruðum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi vegna merkja eitrunar (sjá kafla 4.8 og 5.3), og gefa viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Meðferð

Tenófóvír er hægt að fjarlægja með blóðskilun; miðgildi úthreinsunar tenófóvírs við blóðskilun er 134 ml/mín. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), núkleósíða- og núkleótíðabakritahemlar, ATC-flokkur: J05AF07.

Verkunarháttur og lyfhrif

Tenófóvír tvísóproxíl fosfat er fosfatsalt forlyfsins tenófóvír tvísóproxíls. Tenófóvír tvísóproxíl frásogast og umbrotnar í virka efnið tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat hliðstæða (núkleótíð). Tenófóvír umbrotnar síðan í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat, sem er nauðbundið og kemur í veg fyrir lengingu keðjunnar. Helmingunartími tenófóvír tvífosfats er 10 stundir innan virkjaðra, og 50 klst. innan óvirkjaðra útlægra einkjarna blóðfrumna (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenófóvír tvífosfat hamlar HIV-1 bakritun og HBV fjölliðunarensími með beinni samkeppni um bindistaði innan erfðaefnisins, og eftir innlimun inn í desoxýríbósakjarnsýruna, með því að koma í veg fyrir lengingu DNA keðjunnar. Tenófóvír tvífosfat er veikur hemill fjölliðunarensíma α , β , og γ . Þéttni allt að 300 $\mu\text{mól/l}$ af tenófóvíri sýndi engin áhrif á orkukorna DNA eða á framleiðslu mjólkursýru, *in vitro*.

Gögn varðandi HIV

In vitro andveiruvirkni fyrir HIV: Þéttni tenófóvírs sem nægir til að ná 50% hömlun (EC50) í HIV-1IIIIB ræktuðum villistofni er 1-6 $\mu\text{mól/l}$ í eitelfrumulínum og 1,1 $\mu\text{mól/l}$ gegn HIV-1, tegund B

stofni í útlægri einkjarna blóðfrumu (PBMCs). Tenófóvír er einnig virkt gegn HIV-1 undirstofnum A, C, D, E, F, G og O og gegn HIVBaL frumeinkjörnungum/átfrumum. Tenófóvír er einnig virkt *in vitro* gegn HIV-2, með meðaltals hömlunargildi (EC50) 4,9 µmól/l í MT-4 frumum.

Ónæmi: Valdir voru *in vitro* og hjá nokkrum sjúklingum (sjá Verkun og öryggi) HIV-1 stofnar með minna næmi fyrir tenófóvíri og sem tjáðu K65R stökkbreytingu í bakritum. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum með veirustofna þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna (sjá kafla 4.4). Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir tenófóvíri.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem þegar höfðu fengið meðferð var and-HIV virkni tenófóvír tvísóproxíls 245 mg metin gegn HIV-1 stofnum sem voru ónæmir fyrir núkleósíðhömlum. Niðurstöðurnar gáfu til kynna að sjúklingar þar sem HIV tjáði 3 eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum, sýndu minnkaða svörun gagnvart meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg.

Verkun og öryggi

Í rannsóknum sem stóðu yfir í 48 vikur og 144 vikur hefur verið sýnt fram á áhrif tenófóvír tvísóproxíls hjá þeim sem hafa fengið meðferð áður og þeim sem ekki hafa fengið meðferð áður, talið í sömu röð.

Í GS-99-907 rannsókninni fengu 550 meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar lyfleysu eða 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli í 24 vikur. Meðalfjöldi CD4 fruma í upphafi var 427 frumur/mm³, meðalfjöldi HIV-1 RNA í upphafi var 3,4 log₁₀ eintök/ml (78% sjúklinga höfðu veirufjöldi < 5.000 eintök/ml) og meðallengd fyrri HIV meðferðar var 5,4 ár. Greining í upphafi á arfgerð HIV veira sem einangraðar voru frá 253 sjúklingum sýndi að 94% sjúklinganna höfðu ónæmi vegna HIV-1 stökkbreytingar sem tengjast núkleósíða bakritahemlum, 58% höfðu stökkbreytingar sem tengjast próteasahemlum og 48% höfðu stökkbreytingar sem tengjast bakritahemlum, sem eru ekki núkleósíð.

Í 24. viku voru breytingar á vegnu meðaltali á tíma frá upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma (DAVG24) -0,03 log₁₀ eintök/ml hjá þeim sem fengu lyfleysu og -0,61 log₁₀ eintök/ml hjá þeim sem fengu 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (p < 0,0001). Tölfræðilega marktækur munur, tenófóvír tvísóproxíl, 245 mg, í hag, kom fram í 24. viku, á breytingu á vegnu meðaltali á tíma (DAVG24) frá upphafsfjölda CD4 frumna (+13 frumur/mm³ fyrir tenófóvír tvísóproxíl, 245 mg, en -11 frumur/mm³ fyrir lyfleysu, p-gildi = 0,0008). Andveirusvar við tenófóvír tvísóproxíli entist allar 48 vikurnar (DAVG48 var -0,57 log₁₀ eintök/ml, hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml var 41% og undir 50 eintök/ml 18%). Átta sjúklingar (2%) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg þróuðu með sér K65R stökkbreytinguna innan fyrstu 48 viknanna.

Rannsókn GS-99-903 var 144 vikna, tvíblind rannsókn með samanburði við virkt lyf þar sem metin var virkni og öryggi tenófóvír tvísóproxíls 245 mg miðað við stavudín þegar lyfin eru notuð samhliða lamívúdíni og efavírensi hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður. Meðalgrunnildi CD4 frumutalningar var 279 frumur/mm³, meðalgrunnildi HIV-1 RNA í plasma var 4,91 log₁₀ eintök/ml, 19% sjúklinga höfðu HIV-1 sýkingu með einkennum og 18% höfðu alnæmi. Sjúklingum var skipað í hópa eftir grunnildum HIV-1 RNA og CD4 talningar. Fjörutíu og þrjú prósent sjúklinga höfðu í upphafi veirufjöldi > 100.000 eintök/ml og 39% höfðu CD4 frumutalningu < 200 frumum/ml.

Í meðferðar-ákvörðunar greiningu (intent to treat analysis) (tilvik þar sem gögn týndust eða skipt var um meðferð gegn retróveirum talin með tilvikum þar sem meðferð mistókst) voru 80% sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml og 76% sjúklinga með undir 50 eintök/ml í 48. viku meðferðar í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg miðað við 84% og 80% í hópnum sem fékk stavudín. Í 144. viku voru 71% sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml og 68% sjúklinga með undir 50 eintök/ml í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg miðað við 64% og 63% í hópnum sem fékk stavudín.

Meðalbreyting frá grunnildum HIV-1 RNA og CD4 talningar í 48. viku meðferðar var svipuð í báðum meðferðarhópum (-3,09 og -3,09 log₁₀ eintök/ml; +169 og 167 frumur/mm³ í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg og stavudin hópunum, í þeirri röð). Í 144. viku meðferðar hélst meðalbreyting frá grunnildum svipuð í báðum meðferðarhópum (-3,07 og -3,03 log₁₀ eintök/ml; +263 og +283 frumur/mm³ í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg og stavudin hópunum, í þeirri röð). Samræmi var í svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg hver sem grunnildi HIV-1 RNA og CD4 talningar voru.

K65R stökkbreytingin sást í örlítið herra hlutfalli sjúklinga í tenófóvír tvísóproxíl hópnum en í virka samanburðarhópnum (2,7% á móti 0,7%). Þol gegn efavírensi og lamívúðini kom annaðhvort fram á undan eða samtímis þróun K65R í öllum tilvikum. Átta sjúklingar voru með HIV sem sýndi K65R í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg; 7 þessara tilvika komu fram á fyrstu 48 vikum meðferðar og það síðasta í 96. viku. Ekki reyndist verða frekari myndun K65R allt að 144. viku. Einn sjúklingur í arminum með tenófóvír tvísóproxíli sýndi fram á K70E skiptihvarf veirunnar. Hvorki arfgerðar- né svipgerðargreining gaf til kynna aðrar leiðir lyfjapöls gegn tenófóvíri.

Gögn varðandi HBV

In vitro andveiruvirkni fyrir HBV: Andveiruvirkni tenófóvírs gegn HBV *in vitro* var metin í HepG2 2.2.15 frumulínunni. EC50 gildin fyrir tenófóvír voru á bilinu 0,14 til 0,15 µmól/l og CC50 (50% styrkur frumueiturhrifa) gildi > 100 µmól/l.

Ónæmi: Ekki hafa komið í ljós neinar HBV stökkbreytingar í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli (sjá Verkun og öryggi). Í frumuprófum sýndu HBV stofnar sem tjáðu rtV173L, rtL180M, og rtM204I/V stökkbreytingar í tengslum við lamivudín og telbivudín sýndu ónæmi fyrir tenófóvíri sem var 0,7 - 3,4 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. HBV stofnar sem tjáðu rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V og rtM250V stökkbreytingar í tengslum við ónæmi fyrir entekavíri sýndu næmi fyrir tenófóvíri sem var 0,6 - 6,9 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. HBV stofnar sem tjáðu ónæmisstökkbreytingarnar rtA181V og rtN236T í tengslum við adefovír sýndu næmi fyrir tenófóvíri sem var 2,9 – 10 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. Veirur sem innihéldu rtA181T stökkbreytinguna héldust næmar fyrir tenófóvíri með 1,5 sinnum hærri EC50 gildi en villistofn veiru.

Verkun og öryggi

Niðurstöður um gagnsemi tenófóvír tvísóproxíls þegar um er að ræða bæði lifrarsjúkdóm í jafnvægi og með lifrabílu er byggð á veirufræðilegri, lífefnafræðilegri og sermisfræðilegri svörun, hjá fullorðnum sjúklingum með HBeAg jákvæða og HBeAg neikvæða langvinna lifrabólgu B. Þeir sjúklingar sem fengu meðferð voru meðal annars þeir sem ekki höfðu fengið meðferð áður, þeir sem höfðu fengið lamivudín, þeir sem höfðu fengið adefovír tvípívoxíl og sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamivudín og/eða adefovír tvípívoxíl við grunnildi. Einnig hefur verið sýnt fram á ávinning byggð á vefjafraðilegri svörun hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi.

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi eftir 48. viku (rannsóknir GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)

Niðurstöður úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, III. stigs rannsóknum sem stóðu í 48 vikur, þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við adefovír tvípívoxíl hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi, koma fram á töflu 3 hér á eftir. Rannsókn GS-US-174-0103 var framkvæmd á 266 (slembiröðuðum og meðhöndluðum) HBeAg jákvæðum sjúklingum á meðan rannsókn GS-US-174-0102 var framkvæmd á 375 (slembiröðuðum og meðhöndluðum) sjúklingum sem voru HBeAg neikvæðir og HBeAb jákvæðir.

Í báðum rannsóknunum kom tenófóvír tvísóproxíl marktækt betur út en adefovír tvípívoxíl á aðal virkniendapunktum hvað varðar fullkomna svörun (skilgreint sem HBV DNA gildi < 400 eintök/ml og minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun). Meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg var einnig sett í samhengi við marktækt stærra hlutfal sjúklinga með HBV DNA < 400 eintök/ml, samanborið við meðferð með adefovír tvípívoxíli 10 mg. Báðar meðferðir gáfu svipaðar niðurstöður hvað varðar vefjafraðilega svörun (skilgreind sem minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun) í 48. viku (sjá töflu 3 hér á eftir).

Í rannsókn GS-US-174-0103 náði marktækt stærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvir tvísóproxíl eðlilegum ALAT gildum og hvarfi HBeAg miðað við hópinn sem fékk adefóvir tvípívoxíl eftir 48 vikur (sjá töflu 3 hér á eftir).

Tafla 3: Virknibreytur hjá HBeAg neikvæðum og HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi eftir 48 vikur

Breyta	Rannsókn 174-0102 (HBeAg neikvæð)		Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)	
	Tenófóvir tvísóproxíl 245 mg n = 250	Adefóvir tvípívoxíl 10 mg n = 125	Tenófóvir tvísóproxíl 245 mg n = 176	Adefóvir tvípívoxíl 10 mg n = 90
Fullkomin svörun (%)^a	71*	49	67*	12
Vefjafræði	72	69	74	68
Vefjafræðileg svörun (%) ^b				
Miðgildisminnkun HBV DNA frá grunnildi^c (log ₁₀ eintök/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 eintök/ml (< 69 a.e./ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Eðlilegt ALAT^d	76	77	68*	54
Sermisfræði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg hvarf/ mótefnavendingu	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-gildi miðað við adefóvir tvípívoxíl < 0,05.

^a Fullkomin svörun skilgreind sem HBV DNA gildi < 400 eintök/ml og minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmýndun.

^b Minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmýndun.

^c Miðgildisbreyting á HBV DNA frá grunnildi endurspeglar aðeins líttillega muninn á HBV DNA gildum við grunnildi og greiningarmörkum prófsins.

^d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALAT innihélt aðeins sjúklinga með ALAT gildi hærri en ULN við grunnildi.

n/a = *not applicable* (á ekki við).

Tenófóvir tvísóproxíl var sett í samhengi við marktækt hærra hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt HBV DNA (< 169 eintök/ml [< 29 a.e./ml]); magngreiningarmörk Roche Cobas Taqman HBV prófsins) þegar það var borið saman við adefóvir tvípívoxíl (rannsókn GS-US-174-0102; 91%, 56% og rannsókn GS-US-174-0103; 69%, 9%), hvort um sig.

Svörun við meðferð með tenófóvir tvísóproxíl var sambærileg hjá sjúklingum sem höfðu fengið núkleósíð (n = 51) og sjúklingum sem ekki höfðu fengið núkleósíð (n = 375) og hjá sjúklingum með eðlilegt ALAT gildi (n = 21) og afbrigðilegt ALAT gildi (n = 405) við grunnildi þegar rannsóknir GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 voru lagðar saman. Fjörtíu og níu af sjúklingunum 51 sem höfðu fengið núkleósíð höfðu áður fengið meðferð með lamívúdíni. Sjötíu og þrjú prósent sjúklinga sem fengið höfðu núkleósíð og 69% þeirra sem ekki höfðu fengið núkleósíð náðu fullkominni svörun við meðferð; 90% sjúklinga sem höfðu fengið núkleósíð og 88% sjúklinga sem ekki höfðu fengið núkleósíð náðu HBV DNA bælingunni < 400 eintök/ml. Allir sjúklingar sem voru með eðlilegt ALAT gildi við grunnildi og 88% sjúklinga með afbrigðilegt ALAT gildi við grunnildi náðu HBV DNA bælingunni < 400 eintök/ml.

Reynsla, lengri en 48 vikur, í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103

Eftir að hafa fengið tvíblindra meðferð í 48 vikur (annaðhvort 245 mg tenófóvir tvísóproxíl eða 10 mg adefóvir tvípívoxíl) í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiptu sjúklingar beint yfir í opna meðferð með tenófóvir tvísóproxíli. Í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 héldu 77% og 61% sjúklinga áfram þátttöku í rannsókninni fram að viku 384, talið í sömu röð. Eftir 96., 144., 192., 240., 288. og 384. viku var veirubælingu, lífefnafræðilegri og sermisfræðilegri svörun viðhaldið með áframhaldandi meðferð með tenófóvir tvísóproxíli (sjá töflur 4 og 5 hér á eftir).

Tafla 4: Virknibreytur hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í opinni meðferð eftir 96, 144, 192, 240, 288 og 384 vikur

Breyta ^a	Rannsókn 174-0102 (HBeAg neikvæð)											
	Tenófóvir tvísóproxíl 245 mg n = 250						Adefóvir tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvir tvísóproxíl 245 mg n = 125					
Vika	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 eintök/ml (< 69 a.e./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Eðlilegt ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sermisfræði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg hvarf/ mótefnavendingu	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^aByggt á langtímamatsalgrími (LTE (*Long Term Evaluation*) greining) - Sjúklingar sem hættu þátttöku í rannsókninni á einhverjum tímapunkti fyrir 384. viku vegna endapunkts sem skilgreindur var í aðferðarlýsingu og sjúklingar sem luku 384. viku, eru teknir með í nefnara.

^b 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 48 vikna opin meðferð.

^c 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 48 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli.

^d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALT innihélt aðeins sjúklinga með ALT gildi hærra en ULN við grunnildi,

^e 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 96 vikna opin meðferð.

^f 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 96 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli.

^g 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 144 vikna opin meðferð.

^h 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 144 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli.

ⁱ 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 192 vikna opin meðferð.

^j 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 192 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli.

^k Einn sjúklingur í þessum hóp reyndist HBsAg neikvæður í fyrsta skipti í skoðun í viku 240 og var áfram í rannsókninni til loka rannsóknartímans (data cut-off time). Þó var neikvætt HBsAg ekki staðfest fyrir en við næstu skoðun.

^l 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 240 vikna opin meðferð.

^m 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 240 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli.

ⁿ Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að undanskildum upplýsingum sem safnað var eftir að Emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvir tvísóproxíli (KM-tenófóvir tvísóproxíl).

^o 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvir tvísóproxíli og síðan 336 vikna opin meðferð.

^p 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvir tvípívoxíli og síðan 336 vikna opin meðferð með tenófóvir tvísóproxíli. n/a = not applicable (á ekki við).

Tafla 5: Virknibreytur hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í opinni meðferð eftir 96, 144, 192, 240, 288 og 384 vikur

Breyta ^a	Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)											
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 176						Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 90					
Vika	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 eintök/ml (< 69 a.e./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Eðlilegt ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sermisfræði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	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 hvarf/ mótefnavendingu	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^aByggt á langtímamatsalgrími (LTE (Long Term Evaluation) greining) - Sjúklingar sem hættu þátttöku í rannsókninni á einhverjum tímapunkti fyrir 384. viku vegna endapunkts sem skilgreindur var í aðferðarlýsingu og sjúklingar sem luku 384. viku, eru teknir með í nefnara.

^b 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 48 vikna opin meðferð.

^c 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 48 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

^d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALAT innihélt aðeins sjúklinga með ALAT gildi hærra en ULN við grunnildi,

^e 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 96 vikna opin meðferð.

^f 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 96 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

^g Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að meðtöldum upplýsingum sem safnað var eftir að emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (KM-ITT).

^h 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 144 vikna opin meðferð.

ⁱ 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 144 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

^j 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 192 vikna opin meðferð.

^k 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 192 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

^l Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að undanskildum upplýsingum sem safnað var eftir að emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (KM-tenófóvír tvísóproxíl).

^m 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 240 vikna opin meðferð.

ⁿ 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 240 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

^o 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan 336 vikna opin meðferð.

^p 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 336 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

Bæði lágu fyrir paraðar upplýsingar um grunnildi lifrarsýna og gildi í 240. viku fyrir 331/489 sjúklinga sem héldu áfram í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 í 240. viku (sjá töflu 6 hér á eftir). Níú og fimm prósent (225/237) sjúklinga sem ekki voru með skorpulífur við grunnildi og 99% (93/94) sjúklinga með skorpulífur við grunnildi sýndu annaðhvort ekki fram á neina breytingu eða bata hvað varðar bandvefsmyndun (Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun). Af þeim 94 sjúklingum sem voru með skorpulífur við grunnildi (Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun: 5-6),

urðu 26% (24) ekki fyrir neinum breytingum hvað varðar Ishak stuðul yfir bandvefsmyndun og hjá 72% (68) hafði skorpulifur gengið til baka í 240. viku og Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun lækkað um minnst 2 stig.

Tafla 6: Vefjafraeðileg svörun (%) hjá HBeAg neikvæðum og HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi eftir 240 vikur samanborið við grunnildi

	Rannsókn 174-0102 (HBeAg neikvæð)		Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)	
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 250 ^c	Defóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 125 ^d	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 176 ^c	Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 90 ^d
Vefjafraeðileg svörun ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Þýðið sem notað var til vefjafraeðilegrar greiningar innihélt aðeins sjúklinga sem lifrarsýni lágu fyrir hjá (Vantar = Útilokað) í 240. viku. Svörun eftir að emtricitabíni var bætt við er útilokuð (alls 17 einstaklingar í báðum rannsóknum).

^b Minnst 2. stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun.

^c 48 vikna tvíblind meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan allt að 192 vikna opin meðferð.

^d 48 vikna tvíblind meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan allt að 192 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

Reynsla hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og hafa þegar fengið lamivudin

Í slembiraðaðri, 48 vikna, tvíblindri samanburðarrannsókn á tenófóvír tvísóproxíli 245 mg hjá fullorðnum sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B sem þegar höfðu fengið lamivudin (rannsókn ACTG 5127) voru meðal HBV DNA gildi við grunnildi í sermi sjúklinga sem var slembiraðað í tenófóvír arminn 9,45 log₁₀ eintök/ml (n = 27). Meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg var sett í samhengi við meðaltals breytingu á HBV DNA í sermi frá grunnildi hjá sjúklingum með 48 vikna gögn, eða -5,74 log₁₀ eintök/ml (n = 18). Auk þess voru 61% sjúklinga með eðlileg ALAT gildi í 48. viku.

Reynsla hjá sjúklingum með viðvarandi veirufölgun (rannsókn GS-US-174-0106)

Verkun og öryggi tenófóvír tvísóproxíls 245 mg eða tenófóvírs tvísóproxíls 245 mg auk 200 mg af emtricitabíni hafa verið metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0106) hjá HBeAg jákvæðum og HBeAg neikvæðum fullorðnum sjúklingum með viðvarandi veirudreyra (HBV DNA ≥ 1.000 eintök/ml) meðan þeir fengu adefóvír tvípívoxíl 10 mg í meira en 24 vikur. Við grunnildi höfðu 57% sjúklinga sem slembiraðað var til að fá tenófóvír tvísóproxíl miðað við 60% sjúklinga sem var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls, áður verið meðhöndlaðir með lamívúdíni. Á heildina litið í 24. viku endaði meðferð með tenófóvír tvísóproxíli með því að 66% (35/53) sjúklinga voru með HBV DNA < 400 eintök/ml (< 69 a.e./ml) miðað við 69% (36/52) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls (p = 0,672). Auk þess voru 55% (29/53) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli með ógreinanlegt HBV DNA (< 169 eintök/ml [< 29 a.e./ml]; magngreiningarmörk Roche Cobas TaqMan HBV prófsins) miðað við 60% (31/52) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls (p = 0,504). Erfitt er að túlka samanburð á meðferðarhópnum eftir 24. viku þar sem rannsóknaraðilar höfðu þann valkost að breyta yfir í öflugra opna meðferð með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls. Enn eru í gangi langtímarannsóknir til að meta ávinning/áhættu tvöfaldrar meðferðar með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem aðeins eru sýktir af HBV.

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabilun í 48. viku (rannsókn GS-US-174-0108)

Rannsókn GS-US-174-0108 er slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem metur öryggi og verkun tenófóvír tvísóproxíls (n = 45), emtricitabíns ásamt tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) og entekavírs (n = 22) hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabilun. Í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var meðal CPT gildi sjúklinga 7,2, meðal HBV DNA var 5,8 log₁₀ eintök/ml og meðal ALAT gildi í sermi var 61e/l við grunnildi. Fjórutíu og tvö prósent (19/45)

sjúklinga höfðu þegar fengið lamivudin í minnst 6 mánuði, 20% (9/45) sjúklinga höfðu þegar fengið adefovír tvíþívoxíl og 9 af 45 sjúklingum (20%) sýndu fram á ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamivudin og/eða adefovír tvíþívoxíl við grunnildi. Aðrir aðal öryggisendapunktur voru það að meðferð var hætt vegna aukaverkana og staðfest aukning kreatínins í sermi $\geq 0,5$ mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl.

Hjá sjúklingum með CPT stig ≤ 9 , náðu 74% (29/39) úr tenófóvír tvísóproxíl meðferðarhópnum og 94% (33/35) úr meðferðarhópnum sem fékk emtricitabín ásamt tenófóvír tvísóproxíli HBV DNA < 400 eintök/ml eftir 48 vikna meðferð.

Á heildina lítið eru upplýsingar úr rannsókninni of takmarkaðar til þess að hægt sé að fá endanlega niðurstöðu varðandi samanburðinn á meðferð með emtricitabíni ásamt tenófóvír tvísóproxíli miðað við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (sjá töflu 7 hér á eftir).

Tafla 7: Gildi varðandi öryggi og verkun hjá sjúklingum með lifrabilun eftir 48 vikur

Gildi	Rannsókn 174-0108		
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 45)	Emtricitabín 200 mg/ tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 45)	Entekavír (0,5 mg eða 1 mg) n = 22
Brugðið þol (Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt til frambúðar vegna aukaverkunar tengdri meðferð) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Staðfest aukning kreatínins í sermi $\geq 0,5$ mg/dl frá grunnildi eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 eintök/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) eðlileg ALT gildi	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 stiga minnkun CPT frá grunnildi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Meðal breyting á CPT stigi frá grunnildi	-0.8	-0.9	-1.3
Meðal breyting á MELD stigi (Model for End-Stage Liver Disease) frá grunnildi	-1.8	-2.3	-2.6

^a p-gildi til samanburðar á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír miðað við hópinn sem fékk entekavír = 0,622,

^b p-gildi til samanburðar á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír miðað við hópinn sem fékk entekavír = 1,000.

Reynsla, lengri en 48 vikur í rannsókn GS-US-174-0108

Þegar stuðst var við greiningu þar sem það að hætta meðferð eða skipta um meðferð samsvaraði meðferðarbresti (noncompleter/switch = failure analysis) náðu 50% (21/42) sjúklinga sem fengu tenófóvír tvísóproxíl, 76% (28/37) sjúklinga sem fengu emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls og 52% (11/21) sjúklinga sem fengu entekavír HBV DNA < 400 eintökum/ml í vikur 168.

Reynsla hjá sjúklingum með HBV sem er ónæm fyrir lamívúdíni eftir 240 vikur (rannsókn GS-US-174-0121)

Verkun og öryggi 245 mg tenófóvír tvísóproxíls voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (GS-US-174-0121) hjá HBeAg jákvæðum og HBeAg neikvæðum sjúklingum (n = 280) með lifrarsjúkdóm í jafnvægi, veirudreyra (HBV DNA \geq 1.000 a.e./ml), og merki um arfgerð sem er ónæm fyrir lamívúdíni (rtM204I/V +/- rtL180M). Aðeins fimm sjúklingar sýndu ónæmisstökkbreytingar í tengslum við adefovír við grunnildi. Hundrað fjórtíu og einum og 139 fullorðnum sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhóp með tenófóvír tvísóproxíli og meðferðarhóp með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls, talið í sömu röð. Lýðfræðilegar upplýsingar við grunnildi voru svipaðar í báðum meðferðarhópunum: Við grunnildi voru 52,5% sjúklinga HBeAg neikvæðir, 47,5% voru HBeAg jákvæðir, meðalgildi HBV DNA var 6,5 log₁₀ eintök/ml og meðal ALAT var 79 e./l, talið í þessari röð.

Eftir 240 vikna meðferð sýndu 117 af 141 sjúklingi (83%) sem slembiraðað var til að fá tenófóvír tvísóproxíl fram á HBV DNA < 400 eintök/ml og 51 af 79 sjúklingum (65%) sýndu fram á eðlilegt ALAT. Eftir 240 vikna meðferð með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls höfðu 115 af 139 sjúklingum (83%) HBV DNA < 400 eintök/ml og 59 af 83 sjúklingum (71%) eðlilegt ALAT. Meðal þeirra HBeAg jákvæðu sjúklinga sem slembiraðað var til að fá tenófóvír tvísóproxíl hvarf HBeAg hjá 16 af 65 sjúklingum (25%) og hjá 8 af 65 sjúklingum (12%) fundust mótefni gegn HBe út viku 240. Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum sem var slembiraðað til að fá emtricitabín auk tenófóvírs hvarf HBeAg hjá 13 af 68 sjúklingum (19%) og hjá 7 af 68 sjúklingum (10%) fundust mótefni gegn HBe út viku 240. Hjá tveimur sjúklingum sem slembiraðað var til að fá tenófóvír tvísóproxíl hvarf HBsAg á viku 240, en engin mótefni fundust gegn HBs. Hjá fimm sjúklingum sem var slembiraðað til að fá emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíls hvarf HBsAg, hjá 2 af þessum 5 sjúklingum fundust mótefni gegn HBs.

Klínískt ónæmi

Fjögur hundruð tuttugu og sex HBeAg neikvæðir (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg jákvæðir (GS-US-174-0103, n = 176) sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað í tvíblinda meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og skiptu svo yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru metnir hvað varðar arfgerðarbreytingar á HBV fjölliðunarensími frá grunnildi. Arfgerðarmat framkvæmt á öllum sjúklingum með HBV DNA > 400 eintök/ml eftir 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 vikur (n = 2) í einlyfjameðferð með tenófóvír tvísóproxíli sýndi ekki fram á þróun neinna stökkbreytinga í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli.

Tvö hundruð og fimmtán HBeAg neikvæðir (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg jákvæðir (GS-US-174-0103, n = 90) sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað í tvíblinda meðferð með adefovír tvípívoxíli og skiptu svo yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru metnir hvað varðar arfgerðarbreytingar á HBV fjölliðunarensími frá grunnildi. Arfgerðarmat framkvæmt á öllum sjúklingum með HBV DNA > 400 eintök/ml í 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) og 384. viku (n = 2) í einlyfjameðferð með tenófóvír tvísóproxíli sýndi ekki fram á þróun neinna stökkbreytinga í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli.

Í rannsókn GS-US-174-0108 fengu 45 sjúklingar (þ.m.t. 9 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívudín og/eða adefovír tvípívoxíl við grunnildi) tenófóvír tvísóproxíl í allt að 168 vikur. Arfgerðarupplýsingar tvínnaðra HBV stofna við grunnildi og meðan á meðferð stóð, lágu fyrir hvað varðar 6/8 sjúklinga með HBV DNA > 400 eintök/ml í viku 48. Ekki varð vart við nein aminósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum. Greining á arfgerð var framkvæmd hjá 5 sjúklingum í tenófóvír tvísóproxíl arminum eftir viku 48. Ekki varð vart við nein aminósýruskiptihvörf í tengslum við tenófóvír tvísóproxíl ónæmi hjá neinum sjúklingi.

Í rannsókn GS-US-174-0121 fékk 141 sjúklingur með ónæmisskiptihvörf fyrir lamívúðini við grunnildi tenófóvír tvísóproxíl í allt að 240 vikur. Alls greindust 4 sjúklinganna með veirur í blóðinu (HBV DNA > 400 eintök/ml) á síðasta tímapunkt þar sem þeir fengu tenófóvír tvísóproxíls. Þar af lágu fyrir upplýsingar um röðun tvíannaðra HBV stofna við grunnildi og á meðan meðferð stóð hvað varðar 2 af 4 sjúklingum. Ekki varð vart við nein aminósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum.

Í rannsókn á börnum (GS-US-174-0115) fengu 52 sjúklingar (þ.m.t. 6 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamivudín við grunnildi) í upphafi blindaða meðferð með tenófóvír tvísóproxíl í allt að 72 vikur og síðan skiptu 51/52 sjúklingar yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (tenófóvír-tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópur). Arfgerðarmat var framkvæmt á öllum sjúklingum innan þessa hóps með HBV DNA > 400 eintök/ml í viku 48 (n = 6), viku 72 (n = 5), viku 96 (n = 4), viku 144 (n = 2) og viku 192 (n = 3). Fimmtíu og fjórir sjúklingar (þ.m.t. 2 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúðin við grunnildi) fengu í upphafi blindaða meðferð með lyfleysu í 72 vikur og 52/54 sjúklingar fengu síðan meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópur). Arfgerðarmat var framkvæmt á öllum sjúklingum innan hópsins með HBV DNA > 400 eintök/ml í viku 96 (n = 17), viku 144 (n = 7) og viku 192 (n = 8). Ekki varð vart við nein aminósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum.

Í rannsókn hjá börnum (GS-US-174-0144) lágu fyrir paraðar arfgerðarupplýsingar HBV stofna sem einangraðir voru frá sjúklingum við upphaf meðferðar og meðan á meðferð stóð fyrir 9 af 10 sjúklingum með HBV DNA >400 eintök/ml. Ekki varð vart við neinar aminósýruskiptibreytingar sem tengdust ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum fram að viku 48.

Börn

HIV-1: Í rannsókn GS-US-104-0321 fengu 87 meðferðarreyndir sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára, sem voru smitaðir af HIV-1 veirunni, meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) eða lyfleysu (n = 42) samhliða bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen) í 48 vikur. Vegna takmarkana rannsóknarinnar varð ekki vart við ávinning af tenófóvír tvísóproxíli samanborið við lyfleysu byggt á HIV-1 RNA í blóðvökva í viku 24. Hins vegar er búist við ávinningi hjá unglíngum byggt á yfirfærslu gagna varðandi fullorðna einstaklinga og lyfjahvarfaupplýsingum sem notaðar voru til samanburðar (sjá kafla 5.2).

Í upphafi rannsókna voru meðal Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli -1,004 og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu -0,809. Meðal Z-stig beinþéttni líkamans í heild í upphafi voru -0,866 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír og -0,584 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok tvíblinda tímabilsins) hvað varðar Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar voru -0,215 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og -0,165 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok tvíblinda tímabilsins) hvað varðar Z-stig líkamans í heild voru -0,254 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og -0,179 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalstíðni beinþéttniaukningar var minni í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl en í hópnum sem fékk lyfleysu. Beinþéttni lendahluta hryggjar minnkaði marktækt í viku 48 hjá sex unglíngum í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og einum unglíngi í hópnum sem fékk lyfleysu (skilgreint sem > 4% tap). Hjá 28 sjúklingum sem fengu 96 vikna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli lækkuðu Z-stig beinþéttni um -0,341 hvað varðar lendahluta hryggjar og um -0,458 hvað varðar líkamann í heild.

Í rannsókn GS-US-104-0352 var 97 sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára, sem þegar höfðu fengið meðferð og sýndu stöðuga veirubælingu í meðferð með stavudíni eða zidovudíni, slembiraðað á þann hátt að þeir fengu ýmist tenófóvír tvísóproxíl í stað stavudíns eða zidovudíns (n = 48) eða héldu áfram upphaflegri meðferð (n = 49) í 48 vikur. Í viku 48 sýndu 83% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og 92% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með stavudíni eða zidovudíni fram á HIV-1 RNA styrk < 400 eintök/ml. Munurinn á hlutfalli sjúklinga sem viðhélt < 400 eintök/ml í viku 48 var aðallega vegna þess að fleiri hættu þátttöku í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli. Þegar þær upplýsingar sem skorti voru ekki teknar með í reikninginn sýndu

91% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og 94% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með stavudini eða zidovudini fram á HIV-1 RNA styrk < 400 eintök/ml í viku 48.

Tilkynnt hefur verið um minnkaða beinþéttni hjá börnum. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli eða stavudini eða zidovudini reyndist meðal Z stig beinþéttni lendahluta hryggjar vera -1,034 og -0,498, og meðal Z stig beinþéttni líkamans í heild var -0,471 og -0,386, í þessari sömu röð, við grunnildi. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok slembiraðaða tímabilsins) voru 0,032 og 0,087 hvað varðar Z stig beinþéttni lendahluta hryggjar og -0,184 og -0,027 hvað varðar meðal Z stig beinþéttni líkamans í heild í hópnum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl annars vegar og stavudin eða zidovudin hins vegar, í þessari sömu röð. Meðaltalstíðni beinþéttniaukningar í viku 48 var svipuð hjá hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá hópnum sem fékk stavudin eða zidovudin. Heildar beinþéttniaukning var minni í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli en hjá hópnum sem fékk meðferð með stavudini eða zidovudini. Einn einstaklingur sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og engir einstaklingar sem fengu meðferð með stavudini eða zidovudini sýndu fram á verulega (> 4%) minnkun beinþéttni lendahluta hryggjar í viku 48. Z stig beinþéttni lækkuðu um -0,012 hvað varðar lendahluta hryggjar og -0,338 hvað varðar líkamann í heild hjá 64 einstaklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í 96 vikur. Z stig beinþéttni var ekki aðlagð hvað varðar hæð og þyngd.

Í rannsókn GS-US-104-0352 hættu 8 af 89 börnum (9,0%) sem fengu tenófóvír tvísóproxíl notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi útsetningar fyrir tenófóvír tvísóproxíli 331 vika).

Langvinn lifrabólga B: Í rannsókn GS-US-174-0115 voru 106 HBeAg neikvæðir og HBeAg jákvæðir sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára með langvinna HBV sýkingu [HBV DNA $\geq 10^5$ eintök/ml, hækkun á ALT gildum í sermi ($\geq 2 \times$ ULN) eða sögu um hækkun ALT gilda í sermi á undanförunum 24 mánuðum] meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg (n = 52) eða lyfleysu (n = 54) í 72 vikur. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið tenófóvír tvísóproxíl áður en hugsanlega meðferðir með interferónum (> 6 mánuðum fyrir skimun) eða aðra núkleósíða/núkleótíða meðferð til inntöku gegn HBV án tenófóvír tvísóproxíls (> 16 vikum fyrir skimun). Í 72. viku sýndu alls 88% (46/52) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 0% (0/54) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml. Sjötíu og fjögur prósent (26/35) sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl voru með eðlileg ALAT gildi í 72. viku samanborið við 31% (13/42) í hópnum sem fékk lyfleysu. Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var sambærileg hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið núkleós(t)íð (n = 20) og sjúklingum sem fengið höfðu núkleós(t)íð (n = 32), þar með talið hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir lamívúdíni (n = 6). Níutíu og fimm prósent sjúklinga sem ekki höfðu fengið núkleós(t)íð, 84% sjúklinga sem fengið höfðu núkleós(t)íð, og 83% sjúklinga sem voru ónæmir fyrir lamívúdíni sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í 72. viku. Þrjátíu og einn af þeim 32 sjúklingum sem fengið höfðu núkleós(t)íð höfðu þegar fengið lamivudin. Í 72. viku sýndu 96% (27/28) sjúklinga með virkt ónæmi (HBV DNA $\geq 10^5$ eintök/ml, ALAT gildi í sermi > 1,5 x ULN) í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 0% (0/32) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml. Sjötíu og fimm prósent (21/28) sjúklinga með virkt ónæmi í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl sýndu fram á eðlileg ALAT gildi í 72. viku samanborið við 34% (11/32) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Eftir 72 vikur af blindaðri, slembiraðaðri meðferð gat hver sjúklingur skipt yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli fram að viku 192. Eftir viku 72 var veirubælingu viðhaldið hjá þeim sem fengu tvíblinda meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópur): 86,5% (45/52) sjúklinga í tenófóvír-tvísóproxíl hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í viku 192. Meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu á tvíblinda tímabilinu jókst hlutfall sjúklinga sem sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml hratt eftir að þeir hófu opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópur): 74,1% (40/54) sjúklinga í PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í viku 192. Hlutfall sjúklinga með eðlileg ALAT gildi í viku 192 í tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópnum var 75,8% (25/33) hjá þeim sem voru HBeAg jákvæðir við grunnildi og 100,0% (2 af 2

sjúklingum) hjá þeim sem voru HBeAg neikvæðir við grunnildi. Hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl og PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópunum (37,5% og 41,7%, í þessari sömu röð) fundust mótefni gegn HBe út viku 192.

Upplýsingar um beinþéttni úr rannsókn GS-US-174-0115 eru teknar saman í töflu 8:

Tafla 8: Mat á beinþéttni við grunnildi, vika 72 og 192

	Grunngildi		Vika 72		Vika 192	
	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni í lendahrygg ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni í lendahrygg ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
A.m.k. 6% minnkun á beinþéttni lendahryggjar ^b	NA	NA	1,9% (1 þátttakan di)	0%	3,8% (2 þátttaker dur)	3,7% (2 þátttaker dur)
A.m.k. 6% minnkun á beinþéttni líkamans í heild ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 þátttakan di)
Meðalprósentaaukning á beinþéttni lendhryggjar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Meðalprósentaaukning á beinþéttnilíkamans í heild	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = á ekki við

^aZ stig beinþéttni var ekki aðlagð hvað varðar hæð og þyngd

^bAðal öryggisendapunktur í viku 72

Í rannsókn GS-US-174-0144 voru 89 HBeAg-neikvæðir og -jákvæðir sjúklingar á aldrinum 2 til <12 ára með langvinna lifrabólgu B meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli 6,5 mg/kg upp að hámarksskammtinum 245 mg (n = 60) eða lyfleysu (n = 29) einu sinni á dag í 48 vikur. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið tenófóvír tvísóproxíl áður, þurftu að vera með HBV DNA > 10⁵ eintök/ml (~ 4,2 log₁₀ a.e./ml) og ALAT > 1,5 × eðlileg efri mörk (ULN) við skimun. Í 48. viku voru alls 77% (46 af 60) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 7% (2 af 29) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu með HBV DNA < 400 eintök/ml (69 a.e./ml). Sextíu og sex prósent (38 af 58) sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl voru með eðlileg ALAT gildi í 48. viku

samanborið við 15% (4 af 27) í hópnum sem fékk lyfleysu. Tuttugu og fimm prósent (14 af 56) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 24% (7 af 29) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu náðu HBeAg sermisvendingu í viku 48.

Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var sambærileg hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og náðu 76% (38/50) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 80% (8/10) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður HBV DNA <400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 48. Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var einnig svipuð hjá einstaklingum sem voru HBeAg-neikvæðir samanborið við þá sem voru HBeAg-jákvæðir við upphaf rannsóknarinnar og náðu 77% (43/56) HBeAg jákvæðra og 75,0% (3/4) HBeAg neikvæðra einstaklinga HBV DNA < 400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 48. Dreifing HBV arfgerða við upphaf rannsóknarinnar var svipuð á milli hópanna sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og lyfleysu. Meirihluti sjúklinga var annaðhvort með arfgerð C (43,8%) eða D (41,6%) með lægri og svipaða tíðni arfgerða A og B (6,7% hvor um sig). Einungis 1 sjúklingur sem var slambiraðað í hópinn sem fékk tenófóvír tvísóproxíl var með arfgerð E við upphaf rannsóknarinnar. Almenn var meðferðarsvörun við tenófóvír tvísóproxíli svipuð fyrir arfgerðir A, B, C og E [75-100% einstaklinga náðu HBV DNA <400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 48] en svörunartíðni hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð D var minni (55%).

Upplýsingar um beinþéttni úr rannsókn GS-US-174-0144 eru teknar saman í töflu 9:

Tafla 9: Mat á beinþéttni við upphaf rannsóknar og í viku 48

	Upphaf rannsóknar		Vika 48	
	Tenófóvír tvísóproxíl	Lyfleysa	Tenófóvír tvísóproxíl	Lyfleysa
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni í lendhrygga	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni í lendhrygga	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Meðal (SD) Z-stig fyrir beinþéttni líkamans í heilda	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni líkamans í heilda	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
A.m.k. 4% minnkun á beinþéttni lendhryggjarb	NA	NA	18,3% (11 sjúklingar)	6,9% (2 sjúklingar)
A.m.k. 4% minnkun á beinþéttni líkamans í heildb	NA	NA	6,7% (4 sjúklingar)	0%
Meðal prósentuaukning á beinþéttni lendhryggjar	NA	NA	3,8%	7,6%
Meðal prósentuaukning á beinþéttni líkamans í heild	NA	NA	4,5%	8,9%

NA = á ekki við

a Z-stig beinþéttni eru aðeins tiltæk fyrir takmarkaðan hóp sjúklinga með samsvarandi viðmiðunargögn

b Aukaendapunktur í viku 48

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl hjá einum eða fleiri undirhópum barna við HIV og langvinnri lifrabólgu B (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Tenófóvír tvísóproxíl er vatnsleysanlegur estri, forlyf, sem umbreytist hratt *in vivo* í tenófóvír og formaldehyð.

Tenófóvír umbreytist innan frumu í tenófóvír einfosfat og virka efnið, tenófóvír tvífosfat.

Frásog

Eftir að HIV sýktir sjúklingar hafa tekið inn tenófóvír tvísóproxíl frásogast það hratt og umbreytist í tenófóvír. Eftir að HIV sýktum sjúklingum voru gefnir endurteknir skammtar af tenófóvír tvísóproxíli með máltíð reyndust meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs vera $C_{max} = 326$ (36,6%) ng/ml, $AUC = 3.324$ (41,2%) ng·klst./ml og $C_{min} = 64,4$ (39,4%) ng/ml. Tenófóvír reyndist ná hámarksstyrk í sermi innan 1 klukkustundar frá því að skammtur var tekinn á fastandi maga og innan 2 klukkustunda eftir inntöku með mat. Aðgengi tenófóvírs þegar sjúklingar tóku tenófóvír tvísóproxíl á fastandi maga var u.þ.b. 25%. Þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið til inntöku með fituríkri máltíð jókst aðgengi, þannig að AUC tenófóvírs jókst um u.þ.b. 40% og C_{max} um u.þ.b. 14%. Eftir fyrsta skammt tenófóvír tvísóproxíls hjá mettum sjúklingum var miðgildi C_{max} í sermi á bilinu 213 til 375 ng/ml. Hins vegar hafði gjöf tenófóvír tvísóproxíls með léttari máltíð ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf tenófóvírs.

Dreifing

Eftir gjöf í æð var stöðugt dreifingarrúmmál tenófóvírs metið u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku tenófóvír tvísóproxíls dreifist tenófóvír um flesta vefi líkamans en mest uppsöfnun er í nýrum, lifur og þörmum (samkvæmt forklínískum rannsóknum). Rannsóknir á próteinbindingu *in vitro* sýndu að tenófóvír binst plasma-eða sermispróteinum minna en 0,7 og 7,2% við þéttni tenófóvírs á bilinu 0,01 til 25 µg/ml.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Ennfremur sýndu rannsóknir með mun hærri þéttni en *in vivo* (um það bil 300 faldri) að tenófóvír *in vitro* hamlar ekki CYP450 ísóform líkamans (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, eða CYP1A1/2) við umbrot lyfja. Tenófóvír tvísóproxíl við þéttni 100 µmól/l sýndi engin áhrif á CYP450 ísóform, nema CYP1A1/2, en lítil en tölfræðilega kennanleg minnkun á virkni (6%) CYP1A1/2 kom fram. Samkvæmt þessum rannsóknum er ólíklegt að komi til milliverkunar milli tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja sem eru umbrotin af CYP450.

Brotthvarf

Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápíplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt í þvagi eftir gjöf í æð. Heildarúthreinsun hefur verið metin u.þ.b. 230 ml/klst./kg (eða um 300 ml/mín.). Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 160 ml/klst./kg (eða um 210 ml/mín.), sem er umfram gauklasíun. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs. Eftir inngjöf er helmingunartími tenófóvírs hér um bil 12 til 18 stundir.

Rannsóknir hafa sýnt fram á það að virk pípluseyting tenófóvírs verður með innstreymi í aðlæga píplufrumu fyrir stuðlan flutningskerfanna human organic anion transporters (hOAT) 1 og 3 og útstreymi í þvag fyrir stuðlan fjölonæmispróteins fyrir lyfjum 4 (MRP 4).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf tenófóvírs var óháð tenófóvír tvísóproxíl skammtastærð frá 75 til 600 mg og hafði endurtekin skammtagjöf mismunandi skammtastærðar engin áhrif þar á.

Aldur

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum (eldri en 65 ára) hafa ekki verið gerðar.

Kyn

Þau takmörkuðu gögn, sem til eru um lyfjahvörf tenófóvírs í konum, benda ekki til munar á milli kynja.

Þjóðerni

Sérstakar rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá hópum af ólíku þjóðerni hafa ekki farið fram.

Börn

HIV-1: Lyfjahlvörf tenófovírs við jafnvægi voru metin hjá 8 unglungum sem voru sýk af HIV-1 (á aldrinum 12 til < 18 ára) og með líkamsþyngd ≥ 35 kg. Meðaltal (\pm SD) C_{max} var $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ og AUC_{tau} var $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Útsetning fyrir tenófovíri sem kom fram hjá unglungum sem fengu daglega skammta til inntöku af tenófovír tvísóproxíli 245 mg var svipuð og útsetning sem fram kom hjá fullorðnum sem fengu einn skammt á dag af tenófovír tvísóproxíli 245 mg.

Langvinn lifrabólga B: Útsetning fyrir tenófovíri við jafnvægi hjá unglungum sem voru smitaðir af HBV (á aldrinum 12 til < 18 ára) sem fengu daglegan skammt til inntöku af tenófovír tvísóproxíli 245 mg var svipuð og útsetning sem fram kom hjá fullorðnum sem fengu einn skammt á dag af tenófovír tvísóproxíli 245 mg.

Útsetning fyrir tenófovíri hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára sem voru smituð af HBV og fengu 6,5 mg/kg líkamsþyngdar af tenófovír tvísóproxíli til inntöku á dag, allt að hámarksskammtinum 245 mg, var svipuð og útsetning sem fram kom hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára sem voru sýkt af HIV-1 og fengu 6,5 mg/kg skammt af tenófovír tvísóproxíli einu sinni á dag, allt að hámarksskammtinum 245 mg af tenófovír tvísóproxíli.

Rannsóknir á lyfjahlvörfum tenófovír tvísóproxíl 245 mg taflna hjá börnum yngri en 12 ára eða með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið gerðar.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvarfabreytur tenófovírs voru ákvarðaðar eftir að einn skammtur af tenófovír tvísóproxíli 245 mg var gefinn 40 fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu HIV- eða HBV-sýkingu en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi sem skilgreind var miðað við grunnildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar CrCl > 80 ml/mín; skerðing taldist væg þegar CrCl = 50-79 ml/mín; miðlungs þegar CrCl = 30-49 ml/mín. og alvarleg þegar CrCl = 10-29 ml/mín.). Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi jókst meðalútsetning (frávikshlutfall, CV%) fyrir tenófovíri frá 2.185 (12%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með CrCl > 80 ml/mín. í 3.064 (30%) ng·klst./ml, 6.009 (42%) ng·klst./ml og 15.985 (45%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með vægt, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi eftir því sem við á. Búist er við að skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þar sem bil milli skammta er aukið, leiði til hærri hámarksþéttni í plasma og lægri C_{min} gilda hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er vitað um klínískar afleiðingar af þessu.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/mín.) sem þurfa blóðskilun jókst þéttni tenófovírs milli skilunarlota umtalsvert á 48 klst. og náði meðal- C_{max} 1.032 ng/ml og meðal-AUC_{0-48klst.} 42.857 ng klst./ml.

Ráðlagt er að aðlaga bil milli skammta af tenófovír tvísóproxíli 245 mg hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða hjá sjúklingum sem þegar eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) og þurfa skilun (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf tenófovírs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru í blóðskilun og eru með kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín. og hjá sjúklingum með ESRD sem meðhöndlaður er með kviðskilun eða öðrum tegundum skilunar.

Lyfjahlvörf tenófovírs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir til grundvallar ráðleggingum um skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Stakur 245 mg skammtur af tenófovír tvísóproxíli var gefinn fullorðnum sjúklingum sem ekki voru sýktir af HIV eða HBV en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum, sem skilgreind var

samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-skalanum (CPT). Lyfjahvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta hjá þeim. Meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs voru C_{max} 223 (34,8%) ng/ml og $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8%) ng·klst./ml hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við 289 (46,0%) ng/ml og 2.310 (43,5%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og 305 (24,8%) ng/ml og 2.740 (44,0%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjaumbrot innan frumu

Í útlægum einkjarna frumum mannsblóðs sem ekki fjölga sér (PBMCs) reyndist helmingunartími tenófóvírs tvífosfats vera um það bil 50 klst., en helmingunartíminn í sams konar frumum, sem örvaðar voru með fýtóhemagglútínini, reyndist um það bil 10 stundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullorðnum rottum og hundum kom fram við útsetningu sem nam ≥ 5 -faldri útsetningu hjá börnum og fullorðnum; eiturverkun á bein kom fram hjá ungum, sýktum öpum við mikla útsetningu í kjölfar lyfjagjafar undir húð (≥ 40 -föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna á rottum og öpum bentu til minnkunar frásogs fosfats í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkun beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eitifrumum músa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófun og lítið eitt jákvæðar í USD prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnaprófi músabeinmergs.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku hjá rottum og músum leiddi í ljós lágt nýgengi skeifugarnaræxla við mjög stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli skipti máli hvað menn varðar.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Mat á umhverfisáhættu (ERA)

Virka efnið tenófóvír tvísóproxíl fosfat og megin umbrotsefni þess eru þrávirk efni í náttúrunni.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósi natríum
Povidon
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Laktósaeinhýdrat
Hyprómellósi
Títandíoxíð

Triacetín
Indígótín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Líftími eftir fyrstu opnun er 60 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til að varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýetýlen (HDPE) lyfjaglas með pólýprópýlen barnaöryggisloki og hitafestu innsigli (með álþynnu). Lyfjaglassið inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel (í glasinu).

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar:

Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Opnið lyfjaglösin með því að þrýsta á barnaöryggislokið og snúa rangsælis.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir lækna-er að muni ávísar/nota Tenofovir disoproxil Zentiva fyrir unglinga fái fræðslupakka fyrir lækna sem inniheldur samantekt á eiginleikum lyfs og viðeigandi fræðslubækling eins og fram kemur hér á eftir:

- Fræðslubæklingur varðandi unglunga í tengslum við HIV
- Fræðslubæklingur varðandi unglunga í tengslum við HBV

Fræðslubæklingar varðandi unglunga í tengslum við HIV og HBV skulu innihalda eftirfarandi meginatriði:

- Að mælt sé með þverfaglegu samráði við meðferð hjá unglingum.
- Að aukin hætta sé á nýrnasjúkdómi hjá HIV og HBV sýktum sjúklingum í tengslum við lyf sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl, svo sem Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Að ekki sé mælt með notkun Tenofovir disoproxil Zentiva hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.
- Að forðast eigi notkun Tenofovir disoproxil Zentiva, ef lyf með eituráhrif á nýru sé gefið samtímis eða hafi nýlega verið notað. Ef Tenofovir disoproxil Zentiva er notað ásamt lyfjum sem hafa eituráhrif á nýru verði að fylgjast vandlega með nýrnastarfsemi í samræmi við ráðlagða áætlun.
- Að meta skuli upphafsgildi nýrnastarfsemi sjúklinga áður en meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva sé hafin.
- Að mikilvægt sé að hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva standi.
- Ráðlagða áætlun varðandi eftirlit með nýrnastarfsemi miðað við að frekari áhættuþættir skertrar nýrnastarfsemi séu fyrir hendi eða ekki.
- Að ef þéttni fosfats í sermi er $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmól/l) hjá unglingi sem fær tenófóvír tvísóproxíl skuli meta nýrnastarfsemi aftur innan einnar viku. Ef afbrigðileiki greinist í nýrum eða grunur leikur á um slíkt skal leita sérfræðiráðgjafar hjá nýrnasérfræðingi til að ákveða hvort rjúfa skuli meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva. Einnig má íhuga að rjúfa meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.
- Að Tenofovir disoproxil Zentiva gæti dregið úr beinþéttni og að ekki sé vitað um áhrif beinþétt nibreytinga vegna Tenofovir disoproxil Zentiva notkunar á langtíma heilbrigði beina eða hættu á beinbrotum hjá unglingum í framtíðinni sé ekki þekkt sem stendur.
- Að ef afbrigðileiki greinist í beinum eða ef grunur leikur á um slíkt skuli leita sérfræðiráðgjafar hjá innkirtlasérfræðingi og/eða nýrnasérfræðingi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
GLASAMERKING OG YTRI ASKJA**

1. HEITI LYFS

Tenofóvir disoproxil Zentiva 245 mg filmhúðaðar töflur
Tenofóvir disoproxil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 245 mg af tenofóvir tvísóproxíl (sem fosfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Notið innan 60 daga frá fyrstu opnun. Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Dagsetning opnunar: [ytri umbúðir eingöngu]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1127/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/01/200/005 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tenofovir disoproxil Zentiva [ytri umbúðir eingöngu]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: [ytri umbúðir eingöngu]
SN: [ytri umbúðir eingöngu]
NN: [ytri umbúðir eingöngu]

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmuhúðaðar töflur Tenofovir disoproxil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tenofovir disoproxil Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Hvernig nota á Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Athugaðu að ef Tenofovir disoproxil Zentiva hefur verið ávísað handa barni þínu er öllum upplýsingum í fylgiseðli þessum beint til barnsins (ef slíkt á við ber að skilja „þú“ sem „barnið þitt“).

1. Upplýsingar um Tenofovir disoproxil Zentiva og við hverju það er notað

Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur virka efnið tenófóvír tvísóproxíl. Þetta virka efni er lyf gegn retróveirum eða veiruhamlandi lyf sem notað er til meðferðar við HIV eða HBV sýkingu, eða hvoru tveggja. Tenófóvír er núkleótíða bakritahemill, almennt þekktur sem NRTI-lyf og það verkar með því að hamla eðlilegri starfsemi ensíma (við HIV bakrita; við lifrabólgu B DNA fjölliðunarsím) sem veirur þurfa nauðsynlega á að halda til þess að geta fjölgað sér. Fyrir HIV ber ávallt að nota Tenofovir disoproxil Zentiva í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við HIV-sýkingu.

Tenofovir disoproxil Zentiva er er til meðferðar á HIV-sýkingu (alnæmisveira í mönnum).

Töflurnar henta fyrir:

- **fullorðna**
- **unglinga frá 12 ára allt að 18 ára sem þegar hafa fengið meðferð** með öðrum HIV-lyfjum sem ekki veita lengur fullnægjandi verkun þar sem þol hefur myndast eða þau hafa valdið aukaverkunum.

Tenofovir disoproxil Zentiva er einnig meðferð við langvinnri lifrabólgu B, sem er sýking af völdum HBV (lifrabólguveiru B). Töflurnar henta fyrir:

- **fullorðna**
- **unglinga frá 12 ára allt að 18 ára.**

Þú þarft ekki að vera með HIV til að fá Tenofovir disoproxil Zentiva meðferð gegn lifrabólguveiru B.

Lyfið lækna ekki HIV-sýkingu. Á meðan Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.

HIV og HBV getur einnig borist frá þér til annarra og því er mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að forðast að sýkja annað fólk.

2. Áður en byrjað er að nota Tenofovir disoproxil Zentiva

Ekki má nota Tenofovir disoproxil Zentiva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíl fosfati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við um þig, segðu þá læknum samstundis frá því og ekki taka Tenofovir disoproxil Zentiva.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tenofovir disoproxil Zentiva er notað.

- **Gætið þess að smita ekki aðra.** Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við læknum um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra. Tenofovir disoproxil Zentiva minnkar ekki líkurnar á HBV smitun til annarra með kynmökum eða blóðblöndun. Þú þarft að nota varúðarráðstafanir til að forðast slíkt.
- **Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm, eða ef einhver frávik hafa komið fram í prófum sem gætu gefið til kynna nýrnavandamál.** Tenofovir disoproxil Zentiva skal ekki gefa unglingum með nýrnakvilla. Áður en meðferð hefst gæti lækurinn viljað taka blóðprufur til að meta nýrnastarfsemi. Tenofovir disoproxil Zentiva getur haft áhrif á nýrun á meðan á meðferð stendur. Lækurinn gæti viljað taka blóðprufur meðan á meðferð stendur til þess að fylgjast með hvernig nýrun starfa. Ef þú ert fullorðinn einstaklingur gæti lækurinn ráðlagt þér að taka töflurnar sjaldnar. Ekki minnka skammtinn sem þér hefur verið ávísaður, nema lækurinn hafi mælt svo fyrir.

Tenofovir disoproxil Zentiva er venjulega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Tenofovir disoproxil Zentiva). Ef hjá því verður ekki komist mun lækurinn fylgjast með nýrnastarfsemi þinni einu sinni í viku.

- **Beinkvillar.** Hjá sumum fullorðnum sjúklingum með HIV, sem eru í samsettri meðferð gegn retróveirum, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar meðferðar gegn retróveirum, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Einkenni um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að láta læknum vita.

Beinkvillar (sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

- **Ræðið við læknum ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar á meðal lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B mun lækurinn íhuga vandlega hvaða meðferð sé best fyrir þig. Ef þú ert með sögu um lifrarsjúkdóm eða langvinna sýkingu af lifrabólgu B gæti lækurinn látið taka blóðprufur til að fylgjast náið með lifrarstarfsemi.
- **Verið á varðbergi gagnvart sýkingum.** Ef þú ert með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og jafnframt aðra sýkingu, gætir þú fengið einkenni um sýkingu og bólgu, eða versnun á einkennum vegna sýkingar sem fyrir er, eftir að meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva er hafin. Þessi einkenni gætu bent til þess ónæmiskerfi líkamans hafi eflst og sé að berjast gegn sýkingu. Vertu á varðbergi gagnvart einkennum um bólgu eða sýkingu skömmu eftir að þú byrjar að taka Tenofovir disoproxil Zentiva. Ef þú tekur eftir einkennum um bólgu eða sýkingu, láttu þá læknum strax vita.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

- **Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert eldri en 65 ára.** Tenofovir disoproxil Zentiva hefur ekki verið rannsakað í hópi sjúklinga eldri en 65 ára. Ef aldur þinn er hærri en það og þér er ávísað Tenofovir disoproxil Zentiva mun lækningin fylgjast vandlega með þér.

Börn og unglingar

Tenofovir disoproxil Zentiva henta fyrir:

- **HIV-1 sýkta unglunga á aldrinum 12 ára til allt að 18 ára sem vega minnst 35 kg og sem þegar hafa fengið meðferð** með öðrum HIV-lyfjum sem ekki veita lengur fullnægjandi verkun þar sem þol hefur myndast eða þau hafa valdið aukaverkunum.
- **HBV sýkta unglunga á aldrinum 12 ára til allt að 18 ára sem vega minnst 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva hentar ekki fyrir eftirfarandi hópa:

- **Ekki fyrir HIV-1 sýkt börn** yngri en 12 ára.
- **Ekki fyrir HBV sýkt börn** yngri en 12 ára.

Varðandi skammta sjá kafla 3, Hvernig nota á Tenofovir disoproxil Zentiva.

Notkun annarra lyfja samhliða Tenofovir disoproxil Zentiva

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- **Ekki hætta töku lyfja gegn HIV** sem lækningin hefur ávísað þér þegar þú hefur töku Tenofovir disoproxil Zentiva ef þú ert með bæði HBV og HIV.
- **Ekki taka Tenofovir disoproxil Zentiva** ef þú tekur nú þegar önnur lyf sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvír alafenamid. Ekki taka Tenofovir disoproxil Zentiva ásamt öðrum lyfjum sem innihalda adefóvír tvípívoxíl (lyf sem notað er til að meðhöndla langvinna lifrabólgu B).
- **Það er mjög mikilvægt að láta lækningin vita ef þú ert að taka önnur lyf sem geta skaðað nýrun.**

Þau eru:

- aínóglýkósíð, pentamidín eða vankómýsín (við bakteríusýkingu)
 - amphotericin B (við sveppasýkingu)
 - foskarnet, gancíklóvír eða cíðófóvír (við veirusýkingu)
 - interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)
 - adefóvír tvípívoxíl (við lifrabólguveiru B)
 - takrólímus (til bælingar á ónæmiskerfi)
 - bólgueyðandi gígtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)
- **Önnur lyf sem innihalda dídanósín (við HIV-sýkingu):** Ef Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið með öðrum veiruhamlandi lyfjum sem innihalda dídanósín getur magn dídanósíns í blóði aukist og dregið getur úr CD4 frumutalningu. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu), sem stundum ollu dauða, þegar lyf sem innihéldu tenófóvír tvísóproxíl og dídanósín voru tekin samhliða. Lækningin mun íhuga vandlega hvort hann meðhöndli þig með samsetningu tenófóvírs og dídanósíns.

- **Einnig er mikilvægt að láta lækinn vita** ef þú tekur ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvír/velpatasvír eða sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevírvið sýkingu af völdum lifrabólgu C.

Notkun Tenofovir disoproxil Zentiva með mat eða drykk

Takið Tenofovir disoproxil Zentiva með mat (t.d. máltíð eða snarli).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Þú mátt ekki taka Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu** nema þú hafir rætt það sérstaklega við lækinn. Þó takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um notkun Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu er það venjulega ekki notað nema brýna nauðsyn beri til.
- **Ef þú verður þunguð**, eða ráðgerir að verða þunguð, fáðu þá upplýsingar hjá læknum um hugsanlegan ávinning og áhættu af meðferð gegn retróveirum fyrir þig og barn þitt.
- **Ef þú hefur tekið Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu** getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknum og öðrum rannsóknum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tenofovir disoproxil Zentiva stendur.** Þetta er vegna þess að virka efnið í lyfinu skilst út í brjóstamjólkvæma.
- Ef þú ert kona með HIV eða HBV skaltu ekki hafa barn á brjósti til þess að forðast smitun veirunnar til ungbarnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Tenofovir disoproxil Zentiva getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Tenofovir disoproxil Zentiva, **aktu þá ekki eða hjólaðu** og notaðu hvorki tæki né vélar.

Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur laktósaeinhýdrat

Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki vissar sykurtengundir skaltu hafa samband við lækinn áður en þú notar lyfið.

3. Hvernig nota á Tenofovir disoproxil Zentiva

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Ráðlagður skammtur er:

- **Fullorðnir: 1 tafla á dag með mat** (t.d. máltíð eða snarli).
- **Unglingar á aldrinum frá 12 ára allt að 18 ára sem vega minnst 35 kg:** 1 tafla á dag með mat (t.d. máltíð eða snarli).

Ef þú átt sérstaklega erfitt með að kyngja má beita skeið til að mylja töfluna. Blandaðu síðan duftinu í um það bil 100 ml (hálf glas) af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa og drekktu það samstundis

- **Takið ávallt þann skammt sem lækinn ráðleggur.** Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga á líkum á myndun ónæmis gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

- **Ef þú ert fullorðin/n og átt við nýrnvandamál að stríða**, gæti læknirinn ráðlagt þér að taka Tenofovir disoproxil Zentiva sjaldnar.
- Ef þú ert með HBV getur verið að læknirinn bjóði þér upp á HIV próf til að athuga hvort þú hefur bæði HBV og HIV.

Lesið upplýsingarnar á fylgiseðlum hinna lyfjanna gegn retróveirum til að vita hvernig þau lyf skuli tekin.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef teknar eru í ógáti of margar Tenofovir disoproxil Zentiva töflur getur það aukið hættuna á að þú finnr fyrir hugsanlegum aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Hafðu samband við lækninn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Tenofovir disoproxil Zentiva

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Tenofovir disoproxil Zentiva. Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú áttir að taka hann.

- **Ef minna en 12 klst. hafa liðið** frá þeim tíma sem þú tekur það vanalega inn, skal taka lyfið eins fljótt og auðið er og taka síðan næsta skammt á áætluðum tíma.
- **Ef meira en 12 klst. hafa liðið** síðan þú áttir að taka skammtinn á ekki að taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt á áætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef kastað er upp innan 1 klst. eftir að Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið, skal taka aðra töflu. Ekki er þörf á að taka aðra töflu ef kastað er upp í meira en 1 klst. eftir að Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið.

Ef hætt er að nota Tenofovir disoproxil Zentiva

Ekki hætta að taka Tenofovir disoproxil Zentiva nema að læknisráði. Ef hætt er töku á Tenofovir disoproxil Zentiva getur það minnkað virkni meðferðarinnar sem læknirinn hefur ráðlagt.

Ef þú ert með lifrabólgu B eða HIV-sýkingu ásamt lifrabólgu B (samhliða sýkingu) er mjög mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Tenofovir disoproxil Zentiva án þess að ræða fyrst við lækninn. Hjá sumum sjúklingum hafa niðurstöður úr blóðprufum eða einkenni bent til þess að lifrabólga hafi versnað eftir að hætt er að taka Tenofovir disoproxil Zentiva. Þú gætir þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem að hjá sumum sjúklingum getur það leitt til versunar á lifrabólgu.

- Ræðið við lækninn áður en þú hættir að taka Tenofovir disoproxil Zentiva hver sem ástæðan er, einkum ef þú finnur fyrir aukaverkunum eða ert haldin/n öðrum sjúkdómi.
- Segið læknum samstundis frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, einkum einkennum sem þú tengir við sýkinguna af lifrabólgu B.
- Hafið samband við lækninn áður en þú byrjar aftur að taka Tenofovir disoproxil Zentiva töflur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan HIV-meðferð stendur getur líkamspýngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt bata og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: hafið strax samband við lækinn.

Mjólkursýrublóðsýring (of mikil mjólkursýra í blóðinu) er mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) en alvarleg aukaverkun sem getur verið banvæn. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið einkenni um mjólkursýrublóðsýringu:

- djúp, hröð öndun,
- sljóleiki,
- ógleði, uppköst og kviðverkir.

Ef þú heldur að þú gætir verið með **mjólkursýrublóðsýringu, hafðu þá strax samband við lækinn.**

Aðrar hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- **verkir í maga (kvið)** vegna bólgu í brisi,
- frumuskemmdir í nýrnapíplum.

Eftirfarandi aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bólgna í nýrum, **mikil þvaglát og þorsti,**
- **breytingar á þvagi og bakverkur** af völdum nýrnnavandamála, þar á meðal nýrnabilunar,
- mýking beina (með **beinverkjum** og sem veldur stundum brotum) sem geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapíplum,
- **fitulifur.**

Ef talið er að þú gætir verið með einhverja af þessum alvarlegu aukaverkunum, hafið þá samband við lækinn.

Algengustu aukaverkanirnar

Eftirfarandi aukaverkanir **eru mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur,
- uppköst,
- ógleði,
- sundl,
- útbrot,
- slappleiki.

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað fosfat í blóði

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 10 af hverjum 100 einstaklingum):

- höfuðverkur,
- magaverkir,

- þreytutilfinning,
- tilfinning um þenslu í kvið,
- vindgangur.

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- vandamál í lifur.

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum.

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað kalíum í blóði,
- aukið kreatínín í blóði,
- vandamál í brisi.

Niðurbrot vöðva, mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum), vöðvaverkir, slappleiki í vöðvum og minnkað kalíum eða fosfat í blóði geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapíplum.

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- verkir í maga (kvið) vegna bólgu í lifur,
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða í hálsi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tenofovir disoproxil Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á lyfjaglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Notist innan 60 daga frá fyrstu opnun. Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tenófóvír. Hver tafla inniheldur tenófóvír tvísóproxíl fosfat (jafngildir 245 mg af tenófóvír tvísóproxíl).
- Önnur innihaldsefni eru:
- Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósi natríum, povidon, magnesíumsterat.
- Töfluhúðun: laktósaeinhýdrat, hyprómellósi, títantvíoxíð, triacetin, indigótín.

Lýsing á útliti Tenofovir disoproxil Zentiva og pakkningastærðir

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmuhúðaðar töflur eru ílangar, ljósbláar filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 17,2 x 8,2 mm að stærð.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

Ytri askja sem inniheldur 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og 3 lyfjaglös með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að báðar pakkningar séu markaðssettar.

Opnið lyfjaglasíð með því að þrýsta niður barnaöryggislokinu og snúa rangsælis.

Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel sem geyma verður í glasinu til verndar töflunum. Rakadræga kísilgelið er í sérstöku íláti sem ekki skal gleypa.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tenófóvír tvísóproxíl eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi minnkandi notkunar dídánósíns samhliða tenófóvír tvísóproxíli og þar sem ekki hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar við slíka samhliða gjöf síðan 2015, er talið viðeigandi að fjarlægja lýsinguna á viðvörunum varðandi slíka samhliða gjöf í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), fjarlægja þær að fullu úr kafla 4.8 í SmPC og endurskoða upplýsingarnar sem nú eru til staðar í kafla 4.5 í SmPC.

Á grundvelli þeirra gagna sem safnað hefur verið hingað til varðandi notkun tenófóvír tvísóproxíls í tengslum við varnir gegn smiti af lifrabólgu B veiru (HBV) frá móður til barns (MTCT) hefur fullyrðingu varðandi helstu öryggisgögn úr þremur rannsóknum þar sem tenófóvír tvísóproxíl var metið í þessu samhengi verið bætt við í kafla 4.6 í SmPC.

Á grundvelli uppfærðrar heildarendurskoðunar á mjólkursýrublóðsýringu sem markaðsleyfishafi lagði fram, þar sem sérstök áhersla var lögð á 55 ný tilvik sem tilkynnt hefur verið um frá síðustu endurskoðun sem gerð var árið 2014, mælir PRAC með því að yfirlýsingu verði bætt við kafla 4.8 í SmPC vegna alvarleika tilvikanna (2 þeirra voru banvæn).

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tenófóvír tvísóproxíl telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.