

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur tenofovīra disoproksila (*Tenofovirum disoproxilum*) fosfātu (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 214,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Iegarenas gaišzilas apvalkotās tabletes, izmērs aptuveni 17,2 x 8,2 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

HIV-1 infekcija

Tenofovir disoproxil Zentiva ir paredzētas lietošanai kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai.

Pieaugušajiem tenofovīra disoproksila ieguvumu pierādījumi HIV-1 infekcijas ārstēšanā pamatojas uz viena pētījuma rezultātiem iepriekš neārstētiem pacientiem, tostarp pacientiem ar augstu vīrusu slodzi (> 100 000 kopijas/ml), un pētījumiem, kuros tenofovīra disoproksils tika lietots papildus stabilai pamatterāpījai (galvenokārt trīskāršai terapijai) ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem bija agrīni vīrusu darbības traucējumi (< 10 000 kopijas/ml, vairumam pacientu bija < 5000 kopijas/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva ir arī paredzētas ar HIV-1 inficētu pusaudžu vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ārstēšanai, kuri ir rezistenti pret NRTI vai ar toksicitātēm, kas nepieļauj pirmās izvēles zāļu lietošanu.

Lemjot par Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pacientiem, jāņem vērā pacientu individuālās vīrusu rezistences pārbaudes un/vai ārstēšanas anamnēze.

B hepatīta infekcija

Tenofovir disoproxil Zentiva ir paredzētas hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība un aktīvas vīrusa replikācijas pazīmes, pastāvīgi paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis serumā un aktīva aknu iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiski pierādījumi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pierādīts pret lamivudīnu rezistents B hepatīta vīruss (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu);
- dekompensēta aknu slimība (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Tenofovir disoproxil Zentiva ir paredzētas hroniska B hepatīta ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība un imunoloģiski aktīvas slimības pazīmes, piem., aktīva vīrusa replikācija un pastāvīgi paaugstināts ALAT līmenis serumā vai vidēji smaga vai smaga aknu iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiski pierādījumi. Par lēmumu sākt ārstēšanu pediatriem skatīt 4.2., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas un/vai hroniska B hepatīta ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

HIV-1 un hronisks B hepatīts

Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ≥ 35 kg

Ieteicamā Tenofovir disoproxil Zentiva deva HIV un hroniska B hepatīta ārstēšanā ir 245 mg (viena tablete) reizi dienā iekšķīgi ēšanas laikā.

Lēmums par pediatriko pacientu (pusaudžu) ārstēšanu ir jāpieņem pēc rūpīgas individuālā pacienta vajadzību izvērtēšanas un ņemot vērā pašreizējās pediatrikās terapijas vadlīnijas, ieskaitot sākumstāvokļa histoloģiskās vērtības. Ieguvums no ilgtermiņa viroloģiskās supresijas ar ilgstošu terapiju ir jāizvērtē, salīdzinot ar ilgtermiņa ārstēšanas risku, ieskaitot rezistentu B hepatīta vīrusa rašanos un šaubas par ilgtermiņa ietekmi uz kaulu un nieru toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai varētu uzsākt ārstēt pediatrikos pacientus ar kompensētu aknu slimību HBeAg pozitīva hroniska B hepatīta dēļ, ALAT līmenim serumā ir jābūt pastāvīgi paaugstinātam vismaz 6 mēnešus, bet pacientiem ar HBeAg negatīvu slimību – vismaz 12 mēnešus.

Terapijas ilgums pediatriem un pusaudžu pacientiem ar hronisku B hepatītu

Optimālais ārstēšanas ilgums nav zināms. Lemjot par ārstēšanas pārtraukšanu, var izmantot turpmāk minētos ieteikumus:

- HBeAg pozitīviem pacientiem bez cirozes ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz 12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBe serokonversija (HBeAg zudums un HBV DNS zudums ar anti-HBe parādīšanos divos secīgos seruma paraugos ar vismaz 3–6 mēnešu intervālu) vai arī līdz HBs serokonversijai, vai efektivitātes zudumam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT un HBV DNS līmenis, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu.
- HBeAg negatīviem pacientiem bez cirozes ārstēšana ir jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu. Terapijas pārtraukšanu var apsvērt arī pēc stabilas viroloģiskas supresijas sasniegšanas (tas ir, vismaz 3 gadus) ar nosacījumu, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas ALAT un HBV DNS līmenis serumā tiek regulāri uzraudzīts, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu. Veicot ilgstošu ārstēšanu vairāk par 2 gadiem, ir ieteicama regulāra novērtēšana, lai apstiprinātu, ka izvēlēta terapija joprojām ir piemērota pacientam.

Pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi terapijas pārtraukšana nav ieteicama.

Pediatrikā populācija

Samazinātas tenofovīra (Tenofovir disoproxil Zentiva aktīvās vielas) devas tiek lietotas HIV-1 infekcijas un hroniska B hepatīta ārstēšanai pediatrikajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem. Tenofovir disoproxil Zentiva ir pieejams tikai 245 mg apvalkoto tablešu formā, tas nav piemērots divus līdz < 12 gadus vecu ar HIV-1 inficētu pediatriku pacientu ārstēšanai. Jāpārlicinās par citu, piemērotu zāļu formu pieejamību.

Tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar HIV-1 infekciju vai ar hronisku B hepatītu, kas jaunāki par 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Izlaista deva

Ja pacients izlaidis Tenofovīr disoproxil Zentiva devas lietošanu 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Tenofovīr disoproxil Zentiva deva, cik ātri vien iespējams kopā ar pārtiku, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Tenofovīr disoproxil Zentiva devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Tenofovīr disoproxil Zentiva lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja pacientam sākas vemšana vēlāk nekā 1 stundu pēc Tenofovīr disoproxil Zentiva lietošanas, otra deva nav jālieto.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Nav pieejami dati, balstoties uz kuriem varētu sniegt ieteikumus par devām pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tenofovīrs tiek izvadīts ekskrēcijas veidā caur nierēm, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās tenofovīra iedarbība.

Pieaugušie

Dati par tenofovīra disoprosila drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) ir ierobežoti, kā arī nav izvērtēti ilgstoši drošuma dati vieglu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) gadījumā. Tādēļ pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tenofovīra disoprosilu drīkst lietot tikai, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamajiem riskiem.

Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min)

Ierobežotie klīnisko pētījumu dati pamato 245 mg tenofovīra disoprosila lietošanu vienreiz dienā pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem.

Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min)

Ja nav iespējams lietot mazākas devas, var izmantot pagarinātus 245 mg apvalkoto tablešu lietošanas starplaikus starp devām.

245 mg tenofovīra disoprosila reizi 48 stundās var lietot, balstoties uz vienreizējas devas farmakokinētisko datu modelēšanu HIV negatīviem un HBV neinficētiem pacientiem ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem, to skaitā nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama hemodialīze, bet tas nav apstiprināts klīniskajos pētījumos. Tādēļ šiem pacientiem stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija pret ārstēšanu un nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze

Tā kā nav cita stipruma tablešu, lietojot šīs zāles, atbilstoša devas pielāgošana nav iespējama, tādēļ lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama. Ja citas zāles nav pieejamas, tālāk aprakstītajā veidā var pagarināt intervālu starp devām, lietojot 245 mg apvalkotās tabletes.

Smagi nieru darbības traucējumi: 245 mg tenofovīra disoprosila var nozīmēt reizi 72-96 stundās (devas lietošana divas reizes nedēļā).

Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze: 245 mg tenofovīra disoprosila var nozīmēt reizi 7 dienās pēc hemodialīzes seansa*.

Devu starplaiku pielāgošana klīniskajos pētījumos nav apstiprināta. Simulācijas liecina, ka pagarināti Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg apvalkoto tablešu lietošanas starplaiki starp devām nav optimāls variants un šāda ārstēšana varētu radīt toksicitātes pieaugumu un neadekvātu atbildes reakciju. Tādēļ stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija pret ārstēšanu un nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

* Parasti lietošana reizi nedēļā, ja tiek veikti trīs hemodialīzes seansi nedēļā, katrs aptuveni 4 stundas ilgs vai arī pēc 12 stundu kumulatīvās hemodialīzes.

Pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze un kreatinīna klīrenss ir < 10 ml/min, nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

Pediatrikskie pacienti

Tenofovīra disoproksila lietošana pediatrikskiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ja Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana pārtraukta pacientiem, kuri ir inficēti ar hronisku B hepatītu vienlaicīgi ar vai bez HIV, tad šiem pacientiem ir stingri jākontrolē rādītāji, kas liecina par hepatīta saasināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tenofovir disoproxil Zentiva tabletes jālieto reizi dienā iekšķīgi ēšanas laikā.

Pacienti, kuriem ir rīšanas grūtības norīt apvalkotas tabletes, Tenofovir disoproxil Zentiva apvalkotās tabletes var lietot izšķīdinot tableti vismaz 100 ml ūdenī, apelsīnu vai vīnogu sulā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi

Visiem ar HBV inficētiem pacientiem pirms tenofovīra disoproksila terapijas sākšanas jāpiedāvā veikt HIV antivielu testu (skatīt turpmāk *Vienlaicīga HIV-1 un B hepatīta infekcija*).

HIV-1

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

B hepatīts

Pacienti jāinformē, ka nav pierādīts, ka tenofovīra disoproksils novērš HBV pārnesšanas risku citiem dzimumkontakta ceļā vai inficējoties ar asinīm. Jāturpina ievērot atbilstošu piesardzību.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

- Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu.
- Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.
- Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trīskārša terapija ar nukleozīdiem/nukleotīdiem

Ir ziņots par agrīnu biežu viroloģiski neveiksmīgu terapiju un rezistences rašanos HIV pacientiem, lietojot tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu reizi dienā.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pieaugušo populācijā

Iedarbība uz nierēm

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Klīniskajā praksē, lietojot tenofovīra disoproksilu, ir ziņots par nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindroms) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības monitorēšana

Pirms tenofovīra disoproksila terapijas uzsākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem pacientiem, un pirmā gada laikā nieru funkcijas monitorēšana (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām ārstēšanas nedēļām, pēc trīs mēnešu ārstēšanas un pēc tam ik pēc trīs līdz sešiem mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku nepieciešama biežāka nieru darbības kontrole.

Nieru darbības kontrole

Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min, pieaugušiem pacientiem, kas saņem tenofovīra disoproksilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu proksimāla tubulopātija). Pieaugušiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver arī par tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas iespēja.

Vienlaicīga lietošana un renālās toksicitātes risks

No tenofovīra disoproksila lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles (piemēram, aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2). Ja no vienlaicīgas tenofovīra disoproksila un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība.

Sākot lietot augstas devas vai vairākus nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot tenofovīra disoproksilu vienlaicīgi ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

Lielāks nieru darbības traucējumu risks ziņots pacientiem, kuri saņem tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar ritonavīra vai kobicistata papildinātu proteāzes inhibitoru. Šiem pacientiem nepieciešama stingra nieru darbības kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības riska faktoriem, tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar papildinātu proteāzes inhibitoru rūpīgi jāizvērtē.

Tenofovīra disoproksils nav klīniski vērtēts pacientiem, kuri saņem zāles, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, tai skaitā, piedaloties transportolbaltumvielām – cilvēka organisko anjonu transportētājvielai (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 un 3 vai pret vairākiem medikamentiem rezistentajam proteīnam 4 (*multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (piemēram, cidofovīru - zināmas nefrotoksiskas zāles). Šīs nieru transportolbaltumvielas, iespējams, nosaka tenofovīra un cidofovīra tubulāro sekrēciju un daļēji - elimināciju caur nierēm. Tātad zāļu, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, tai skaitā, piedaloties transportolbaltumvielām *hOAT 1* un 3 vai *MRP 4*, farmakokinētika vienlaicīgas lietošanas gadījumā var mainīties. Ja vien nav absolūti nepieciešams, šīs zāles, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, nav ieteicams lietot vienlaicīgi, bet, ja no lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru drošums, lietojot tenofovīra disoproksilu, ir pētīts tikai ļoti nelielam pieaugušu pacientu skaitam ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min).

Pieaugušie pacienti ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min, tostarp hemodialīzes pacienti

Dati par tenofovīra disoproksila drošumu un efektivitāti pacientiem ar traucētu nieru darbību ir ierobežoti. Tādēļ tenofovīra disoproksilu drīkst lietot tikai, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, tenofovīra disoproksilu lietot nav ieteicams. Ja nav pieejams alternatīvs ārstēšanas veids, jāpielāgo devu lietošanas starplaiks un stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Iedarbība uz kauliem

HIV inficētiem pacientiem 144 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja tenofovīra disoproksilu ar stavudīnu kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, abās terapijas grupās novēroja nelielu kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos gūžā un mugurkaulā. 144. nedēļā KMB samazināšanās mugurkaulā un kaulu biomarkieru pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija stipri izteiktākas tenofovīra disoproksila terapijas grupā. Līdz 96. nedēļai KMB samazināšanās gūžā bija stipri izteiktākas šajā grupā. Taču pēc 144 nedēļām nekonstatēja palielinātu lūzumu risku vai klīniski nozīmīgu kaulu bojājumu pazīmes.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsriezuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoproksilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Pacientiem ar osteoporozī, kuriem ir augsts lūzumu risks, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Kaulu bojājumi (reti veicinot lūzumus) var būt saistīti ar proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pediatriiskā populācijā

Par ilgtermiņa iedarbību uz kauliem un renālu toksicitāti ir neskaidrības. Turklāt, renālās toksicitātes atgriezeniskums nav pilnībā noskaidrots. Tādēļ ieteicama multidisciplinārā pieeja, atbilstoši izvērtējot pacientu individuālo terapijas ieguvumu un risku, izlemjot par atbilstošo monitoringu terapijas laikā (tai skaitā lēmumu par terapijas pārtraukšanu) un apsverot vajadzību pēc papildu terapijas.

Iedarbība uz nierēm

Nieru nevēlamās blakusparādības atbilst proksimālai nieru tubulopātijai, par kuru ziņots ar HIV-1 inficētiem pediatriiskiem pacientiem, vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, klīniskajos pētījumos GS-US-104-0352 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības monitorēšana

Pirms terapijas uzsākšanas jāizvērtē nieru funkcija (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā), un ārstēšanas laikā jāveic nieru funkcijas monitorēšana tāpat kā pieaugušajiem (skatīt iepriekš).

Nieru darbības kontrole

Ja fosfātu līmenis serumā ir apstiprināts < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), pediatriiskiem pacientiem, kas saņem tenofovīra disoproksilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu proksimāla tubulopātija). Ja ir aizdomas vai tiek konstatēti nieru bojājumi, jāiegūst nefrologa konsultācija, lai izlemtu par tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu.

Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas iespēja.

Vienlaicīga lietošana un renālās toksicitātes risks
Attiecas tie paši ieteikumi, kas pieaugušajiem (skatīt iepriekš).

Nieru darbības traucējumi

Tenofovīra disoproksila lietošana pediatriem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tenofovīra disoproksila lietošanu nedrīkst uzsākt pediatriem ar nieru darbības traucējumiem, un tā jāpārtrauc tiem pediatriem, kuriem tenofovīra disoproksila terapijas laikā attīstās nieru darbības traucējumi.

Iedarbība uz kauliem

Tenofovīra disoproksila Zentiva var izraisīt KMB samazināšanos. Šobrīd nav zināma tenofovīra disoproksila radīto KMB izmaiņu ietekme uz ilgstošu kaulu veselību un lūzumu risku nākotnē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pediatriem konstatēti, vai rodas aizdomas par kaulu bojājumiem, jāsaņem endokrinologa un/vai nefrologa konsultācija

Aknu slimība

Dati par drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem transplantētas aknas, ir ļoti ierobežoti.

Dati par tenofovīra disoproksila drošumu un efektivitāti HBV inficētiem pacientiem, kuriem ir dekompensēta aknu slimība un kuriem rādītājs saskaņā ar *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) ir > 9, ir ierobežoti. Šādiem pacientiem var būt lielāks nopietns aknu vai nieru darbības nevēlamo blakusparādību risks. Šī iemesla dēļ šajā pacientu grupā rūpīgi jākontrolē aknu, žultsceļu un nieru rādītāji.

Hepatīta paasināšanās

Uzliesmojumi ārstēšanas laikā: diezgan bieži vērojama spontāna hroniska B hepatīta paasināšanās un ir raksturīga pārejoša seruma ALAT paaugstināšanās. Pēc pretvīrusu terapijas sākšanas dažiem pacientiem seruma ALAT līmenis var paaugstināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šie seruma ALAT līmeņa kāpumi lielākoties nav saistīti ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā vai aknu dekompensāciju. Pacientiem ar aknu cirozi, pēc hepatīta paasināšanās var būt lielāks aknu dekompensācijas risks, tādēļ terapijas laikā šie pacienti rūpīgi jākontrolē.

Uzliesmojumi pēc ārstēšanas pārtraukšanas: akūta hepatīta paasināšanās novērota arī pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta terapiju. Paasināšanās pēc ārstēšanas parasti ir saistīta ar HBV DNS līmeņa paaugstināšanos, un vairumā gadījumu tie izzūd paši no sevis. Tomēr ir ziņots par smagiem slimības paasināšanās gadījumiem, tostarp letāliem. Aknu darbība jākontrolē regulāri, veicot klīniskos un laboratoriskos izmeklējumus vismaz 6 mēnešus pēc B hepatīta terapijas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, B hepatīta terapiju var atsākt. Pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, pārtraukt ārstēšanu nav ieteicams, jo hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību uzliesmojumi ir īpaši smagi un dažkārt letāli.

Vienlaicīga C vai D hepatīta infekcija: nav datu par tenofovīra efektivitāti pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar C vai D hepatītu.

Vienlaicīga HIV-1 un B hepatīta infekcija: HIV rezistences attīstības riska dēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar HIV/HBV, tenofovīra disoproksilu drīkst lietot tikai kā atbilstošu kombinētās pretretrovīrusu terapijas daļu. Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība. Tomēr jāņem vērā, ka ALAT līmeņa

paaugstināšanās tenofovīra terapijas laikā var būt daļa no HBV klīrensa, skatīt iepriekš *Hepatīta paaugstināšanās*.

Lietošana kopā ar C hepatīta vīrusa noteiktiem pretvīrusu līdzekļiem

Novērots, ka tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru var palielināt tenofovīra koncentrāciju plazmā, īpaši, lietojot kopā ar HIV terapiju, kurā iekļauts tenofovīra disoproksils un farmakokinētiskais pastiprinātājs (ritonavīrs vai kobicistsats).

Tenofovīra disoproksila drošums ledipasvīra/sofosbuvīra, sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un farmakokinētiskā pastiprinātāja fonā nav noteikts. Jāapsver potenciālie riski un ieguvumi, ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi lietojot kopā ar tenofovīra disoproksilu, kas dots vienlaicīgi ar pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., atazanavīru vai darunavīru), īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru mazspējas risku. Pacientiem, kuri saņem ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi ar tenofovīra disoproksilu un pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru, jākontrolē ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitochondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitochondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitochondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa

masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Tenofovīra disoproksils nav pētīts pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar tenofovīra disoproksilu.

Laktoze

Tenofovir disoproxil Zentiva satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ņemot vērā *in vitro* pārbaužu rezultātus un zināmo tenofovīra eliminācijas ceļu, kurā iesaistītā CYP450 mijiedarbības potenciāla iespēja starp tenofovīru un citām zālēm ir maza.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu.

Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Didanozīns

Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm

Tā kā tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju, izmantojot transportolbaltumvielas *hOAT 1*, *hOAT 3* vai *MRP 4*, (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt tenofovīra un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu koncentrāciju serumā.

No tenofovīra disoproksila lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Takrolims var ietekmēt nieru darbību, tādēļ, to vienlaicīgi lietojot ar tenofovīra disoproksilu, ieteicama stingra kontrole.

Citas mijiedarbības

Mijiedarbības starp tenofovīra disoproksilu un citām zālēm, uzskaitītas zemāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”, divas reizes dienā ar „b.i.d.” un vienu reizi dienā ar „q.d.”).

1. tabula. Mijiedarbības starp tenofovīra disoproksilu un citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Preretrovīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/Ritonavīrs (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovīrs: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lopinavīrs/Ritonavīrs (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavīrs/Ritonavīrs: nav būtiskas ietekmes uz lopinavīra/ritonavīra FK parametriem. Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/Ritonavīrs (300/100 b.i.d.)	Darunavīrs: nav būtiskas ietekmes uz darunavīra/ritonavīra FK parametriem. Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
NRTI		
Didanozīns	Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana izraisa didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos par 40 - 60%.	Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktācidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējams, sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoproksilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Adefovīra dipivoksils	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot kopā ar adefovīra dipivoksilu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Entekavīrs	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Lietojot tenofovīra disoproksilu vienlaicīgi ar entekavīru, klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika konstatēta.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
C hepatīta vīrusa pretvīrusu aktīvās vielas		
<p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q. d.) Atazanavīrs/Ritonavīrs (300 mg q. d./100 mg q. d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q. d.)¹</p>	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, ledipasvīra/sofosbuvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.</p> <p>Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
<p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q. d.) + Darunavīrs/Ritonavīrs (800 mg q. d./100 mg q. d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disoproksils (200 mg/245 mg q. d.)¹</p>	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoproksila, ledipasvīra/sofosbuvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.</p> <p>Tenofovīra disoproksila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
<p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q. d.) + Efavirenz/Emtricitabīns/Tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q. d.)</p>	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināti izraisīt ar tenofovīra disoproksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
<p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q. d.) + Emtricitabīns/Rilpivirīns/Tenofovīra disoprosils (200 mg/25 mg/245 mg q. d.)</p>	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināti izraisīt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
<p>Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravīrs (50 mg q.d.) + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravīrs AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavīrs/ritonavīrs (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.</p> <p>Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu)</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + darunavīrs/ritonavīrs (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↓28% C_{max}: ↓38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑39% C_{max}: ↑55% C_{min}: ↑52%</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.</p> <p>Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavīrs/ritonavīrs (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un lopinavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravīrs (400 mg b.i.d) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenzis/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenzis: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Sagaidāms, ka sofosbuvīra/velpatasvīra un efavirenza vienlaicīga lietošana samazinās veltaspavīra koncentrāciju plazmā. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot sofosbuvīru/velpatasvīru kopā ar efavirenzu saturošu shēmu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoprosilu
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)³ + darunavīrs (800 mg q.d.) + ritonavīrs (100 mg q.d.) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavīrs: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.</p> <p>Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts.</p> <p>Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksilu
Sofosbuvīrs (400 mg q. d.) kombinācijā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (600 mg/200 mg/245 mg q. d.)	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

¹ Dati iegūti, vienlaicīgi dozējot ledipasvīru/sofosbuvīru. Dalīta zāļu lietošana (ar 12 stundu starpību) uzrādīja līdzīgus rezultātus.

² Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

³ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra iedarbību, kas paredzama HCV inficētiem pacientiem.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Lietojot tenofovīra disoproksilu vienlaicīgi ar emtricitabīnu, lamivudīnu, indinavīru, efavirenz, nelfinavīru un sakvinavīru (ar ritonavīru papildināts), metadonu, ribavirīnu, rifampicīnu, takrolimu vai hormonālo kontraceptīvo līdzekli norgestimātu/etinilestradiolu, klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika konstatēta.

Tenofovīra disoproksils jālieto ēšanas laikā, jo uzturs palielina tenofovīra bioloģisko pieejamību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā nepierāda ar tenofovīra disoproksilu saistītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja nepieciešams, var apsvērt tenofovīra disoproksila lietošanu grūtniecības laikā.

Publikācijās ir ziņots, ka tenofovīra disoproksila iedarbība grūtniecības trešajā trimestrī samazina HBV pārnesšanas risku no mātes zīdaiņim, ja tenofovīra disoproksilu lieto kā papildterapiju B hepatīta imūnglobulīnam mātēm un B hepatīta vakcīnai zīdaiņiem.

Trīs kontrolētos klīniskos pētījumos kopumā 327 grūtniecēm ar hronisku HBV infekciju tika lietots tenofovīra disoproksils (245 mg) vienu reizi dienā, sākot no 28–32 grūtniecības nedēļām līdz 1–2 mēnešiem pēc dzemdībām; sievietes un viņu zīdaiņus novēroja līdz 12 mēnešiem pēc dzemdībām. Šajos datos netika konstatēti signāli, kas norādītu uz šaubām par drošumu.

Barošana ar krūti

Ir pierādīts, ka tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Informācija par tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Tenofovir disoproxil Zentiva nav ieteicams lietot krūts barošanas laikā.

Parasti ar HIV un HBV inficētām sievietēm nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV un HBV pārnesšanas zīdāinim.

Fertilitāte

Ir ierobežots skaits klīnisku datu par tenofovīra disoproksila iedarbību uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu tenofovīra disoproksila ietekmi uz fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar tenofovīra disoproksilu ziņots par reiboni.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

HIV-1 un B hepatīts: retos gadījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, tika ziņots par nieru darbības traucējumiem, nieru mazspēju un retākiem proksimālās nieru tubulopātijas notikumiem (tostarp Fankoni sindromu), kas reizēm izraisa kaulu bojājumus (reti veicinot lūzumus). Pacientiem, kuri lieto Tenofovir disoproxil Zentiva, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV-1: aptuveni vienai trešdaļai pacientu nevēlamās blakusparādības varētu rasties pēc ārstēšanas ar tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm. Šīs reakcijas parasti ir viegli vai vidēji smagi kuņģa-zarnu trakta traucējumi. Aptuveni 1% ar tenofovīra disoproksilu ārstēto pieaugušo pacientu pārtrauca ārstēšanu kuņģa-zarnu trakta traucējumu dēļ.

B hepatīts: aptuveni vienai ceturtdaļai pacientu nevēlamās blakusparādības varētu rasties pēc ārstēšanas ar tenofovīra disoproksilu, vairums no kurām ir viegli izteiktas. Klīniskajos pētījumos ar HBV inficētiem pacientiem visbiežāk sastopamā tenofovīra disoproksila nevēlamā blakusparādība bija slikta dūša (5,4%).

Akūta hepatīta paasināšanās novērota gan pacientiem, kuri saņēma terapiju, gan tiem, kuri pārtraukuši B hepatīta terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tenofovīra disoproksila nevēlamo blakusparādību vērtējumam par pamatu izmantoti drošuma dati no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes. Visas nevēlamās blakusparādības ir attēlotas 2. tabulā.

HIV-1 klīniskie pētījumi: nevēlamo blakusparādību izvērtējums veikts no HIV-1 klīnisko pētījumu datiem, pamatojoties uz diviem pētījumiem: 653 iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu (n = 443) vai placebo (n = 210) 24 nedēļas kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, un arī dubultmaskētā salīdzinošā kontrolētā pētījumā, kurā 600 iepriekš neārstēti pacienti tika ārstēti ar 245 mg tenofovīra disoproksila (n = 299) vai stavudīnu (n = 301) 144 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu.

B hepatīta klīniskie pētījumi: nevēlamo blakusparādību izvērtējums veikts no HBV klīnisko pētījumu datiem, pamatojoties, galvenokārt, uz diviem dubultmaskētiem salīdzinošiem kontrolētiem pētījumiem, kuros 641 pieaugušais pacients ar hronisku B hepatītu un kompensētu aknu slimību 48 nedēļas katru dienu tika ārstēti ar 245 mg tenofovīra disoproksila (n = 426) vai 10 mg adefovīra dipivoksila (n = 215). 384 nedēļu nepārtrauktas ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tenofovīra disoproksila drošuma profilam. Pēc sākotnējās pazemināšanās par aptuveni -

4,9 ml/min (izmantojot Cockcroft un Gault formulu) vai par $-3,9 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (izmantojot diētas modifikāciju nieru slimības gadījumā [*modification of diet in renal disease, MDRD*] formulu) pēc pirmajām 4 ārstēšanas nedēļām, pazemināšanās ātrums gadā, salīdzinot ar sākotnējo nieru darbību ar tenofovīra disoprosilu ārstētiem pacientiem, bija $-1,41 \text{ ml/min}$ gadā (izmantojot Cockcroft un Gault formulu) un $-0,74 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ gadā (izmantojot MDRD formulu).

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: tenofovīra disoprosila drošuma profils pacientiem ar dekompensētu aknu slimību tika novērtēts dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā (GS-US-174-0108), kurā pieauguši pacienti 48 nedēļu garumā saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu ($n = 45$) vai ar emtricitabīnu kopā ar tenofovīra disoprosilu ($n = 45$) vai ar entekavīru ($n = 22$).

Tenofovīra disoprosila grupā līdz 48. nedēļai 7% pacientu ārstēšana tika pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ; 9% pacientu par $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ paaugstinājās kreatinīna līmenis serumā, kas tika apstiprināts, vai fosfātu koncentrācija serumā $< 2 \text{ mg/dl}$, kas tika apstiprināta; statistiski nozīmīgu atšķirību starp tenofovīru ietverošās kombinētās ārstēšanas grupām un entekavīra grupu nebija. Pēc 168 nedēļām, 16% (7/45) pacientu tenofovīra disoprosila grupā, 4% (2/45) pacientu emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoprosilu grupā un 14% (3/22) pacientu entekavīra grupā radās nepanesamība. Trīspadsmit procentiem (6/45) pacientu tenofovīra disoprosila grupā, 13% (6/45) pacientu emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoprosilu grupā un 9% (2/22) pacientu entekavīra grupā bija apstiprināts kreatinīna koncentrācijas serumā pieaugums par $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ vai apstiprināts fosfātu līmenis serumā $< 2 \text{ mg/dl}$.

168. nedēļā šajā populācijā pacientiem ar dekompensētu aknu slimību, letālu iznākumu novēroja 13% (6/45) pacientu tenofovīra disoprosila grupā, 11% (5/45) pacientu emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoprosilu grupā un 14% (3/22) pacientu entekavīra grupā. Aknu šūnu karcinomas biežums bija 18% (8/45) tenofovīra disoprosilu grupā, 7% (3/45) pacientu emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoprosila grupā un 9% (2/22) pacientu entekavīra grupā.

Pacientiem ar augstu sākotnējo CPT rādītāju bija lielāks nopietnu nevēlamo blakusparādību rašanās risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar pret lamivudīnu rezistentu hronisku B hepatītu: randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (GS-US-174-0121), kurā piedalījās 280 pret lamivudīnu rezistenti pacienti, kuri 240 nedēļas ārstēšanā lietoja tenofovīra disoprosilu ($n = 141$) vai emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu ($n = 139$), netika konstatētas jaunas nevēlamās blakusparādības pret tenofovīra disoprosilu.

Tālāk minētas nevēlamās blakusparādības ar varbūtēju (vismaz iespējamu) saistību ar ārstēšanu ir sakārtotas pēc ķermeņa orgānu grupu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$).

2. tabula. Ar tenofovīra disoprosila lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi

Sastopamības biežums	Tenofovīra disoprosils
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	hipofosfatēmija ¹
Retāk:	hipokaliēmija ¹
Reti:	laktātacidoze
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	reibonis
Bieži:	galvassāpes

Sastopamības biežums	Tenofovīra disoproksils
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži:	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, flatulence
Retāk:	pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	paaugstināts transamināžu līmenis
Reti:	aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Ļoti bieži:	izsitumi
Reti:	angioneirotiskā tūska
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Retāk:	rabdomiolīze ¹ , muskuļu vājums ¹
Reti:	osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{1,2} , miopātija ¹
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	
Retāk:	paaugstināts kreatinīna līmenis, proksimāla nieru tubulopātija (tostarp Fankoni sindroms)
Reti:	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, akūta tubulāra nekroze, nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ² nefrogēniskais bezcukura diabēts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Ļoti bieži:	astēnija
Bieži:	nogurums

¹ Šī nevēlamā blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disoproksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

² Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, bet nenovēroja randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos vai tenofovīra disoproksila paplašinātas lietošanas programmā (*expanded access program*). Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti tenofovīra disoproksila iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos un paplašinātas lietošanas programmā (n = 7 319).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

HIV-1 un B hepatīts:

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Tenofovir disoproxil Zentiva var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu *Drošuma profila kopsavilkums*). Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klīrensa samazinājums pilnībā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties un tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktātacidoze

Ziņots par laktātacidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disoproksilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktātacidozi, tenofovīra disoproksila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktātacidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

HIV-1:

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B hepatīts:

Hepatīta paasināšanās ārstēšanas laikā

Pētījumos ar nukleozīdu iepriekš neārstētiem pacientiem: ārstēšanas laikā ALAT līmenis > 10 reizes pārsniedza NAR (normas augšējā robeža) un > 2 reizes sākotnējo līmeni 2,6% ar tenofovīra disoprosilu ārstētiem pacientiem. Vidējais laiks līdz ALAT līmeņa paaugstināšanai bija 8 nedēļas, tas izzuda, turpinot ārstēšanu, un lielākajā daļā no gadījumiem tika saistīts ar ≥ 2 log kopijas/ml vīrusu slodzes samazināšanos, kas bija pirms ALAT līmeņa paaugstināšanās vai ALAT līmeņa paaugstināšanās laikā. Ārstēšanas laikā ieteicama aknu darbības periodiska kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatīta paasināšanās pēc pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas

Pēc HBV terapijas pārtraukšanas HBV inficētiem pacientiem klīniski un laboratoriski tika novērota hepatīta paasināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

HIV-1

Nevēlamo blakusparādību vērtējumam par pamatu izmantoti divi randomizēti pētījumi (pētījumi GS-US-104-0321 un GS-US-104-0352) 184 ar HIV-1 inficētiem pediatriem pacientiem (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem), kuri ārstēšanā 48 nedēļas lietoja tenofovīra disoprosilu (n = 93) vai placebo/salīdzinošās zāles ar aktīvo vielu (n = 91) kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar tenofovīra disoprosilu ārstētajiem pediatriem pacientiem tika konstatētas tās pašas nevēlamās blakusparādības, kādas tika konstatētas tenofovīra disoprosila klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu *Nevēlamo blakusparādību saraksts veidā tabulas* un 5.1. apakšpunktu).

Ir ziņots par KMB samazināšanos pediatriem pacientiem. Ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem KMB Z-rādītāji pacientiem, kuri saņēma tenofovīra disoprosilu, bija zemāki nekā tiem, kurus novēroja pacientiem, kas saņēma placebo. Ar HIV-1 inficētiem bērniem KMB Z-rādītāji pacientiem, kuri pārgāja uz tenofovīra disoprosilu, bija zemāki nekā tiem, kurus novēroja pacientiem, kuri turpināja stavudīnu vai zidovudīnu saturošu terapijas shēmu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā GS-US-104-0352, 8 no 89 pediatriem pacientiem (9,0%), kas lietoja tenofovīra disoprosilu (vidējais tenofovīra disoprosila lietošanas ilgums 331 nedēļa), pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu. Septiņiem pacientiem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) rādītājs bija starp 70 un 90 ml/min/1,73 m². No tiem, 3 pacientiem bija klīniski nozīmīga aprēķinātā GFĀ samazināšanās, kas uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas.

Hronisks B hepatīts

Nevēlamo blakusparādību vērtējumam par pamatu izmantots viens randomizēts pētījums (GS-US-174-0115 pētījums) 106 pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar hronisku B hepatītu, kuri ārstēšanā 72 nedēļas lietoja 245 mg tenofovīra disoproksila (n = 52) vai placebo (n = 54) un randomizētais pētījums (pētījums GS-US-174-0144) ar 89 pacientiem ar hronisku B hepatītu (vecumā no 2 līdz < 12 gadiem), kuri 48 nedēļas lietoja tenofovīra disoproksilu (n = 60) vai placebo (n = 29). Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas pediatriem pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu, atbilda tām, kas tika novērotas tenofovīra disoproksila klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu Nevēlamo *blakusparādību saraksts tabulas veidā* un 5.1. apakšpunktu).

KMB samazināšanās ir novērota ar HBV inficētiem pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja tenofovīra disoproksilu, KMB Z-rādītāji bija zemāki nekā tiem, kurus novēroja pacientiem, kuri lietoja placebo (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti

Tenofovīra disoproksils nav pētīts pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā tenofovīra disoproksils var izraisīt renālu toksicitāti, pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem Tenofovir disoproxil Zentiva, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrole (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tenofovīra disoproksila lietošana pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana.

Ārstēšana

Tenofovīru var izvadīt ar hemodialīzi; tenofovīra vidējais hemodialīzes klīrens ir 134 ml/min. Nav zināms, vai tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATKĶ kods: J05AF07

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Tenofovīra disoproksila fosfāts ir priekšzāļu tenofovīra disoproksila fosforskābes sāls. Tenofovīra disoproksils uzsūcas un pārvēršas par aktīvo vielu tenofovīru, kas ir nukleozīda monofosfāta (nukleotīda) analogs. Kad būtiski ekspresēti šūnu enzīmi, tenofovīrs tiek pārvērsts par aktīvo

metabolītu tenofovīra difosfātu, obligāto ķēdes pārtraucēju. Tenofovīra difosfāta pusperiods aktivētās perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAMŠ) ir 10 stundas un 50 stundas šūnās miera stāvoklī. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi un HBV polimerāzi, konkurējot par tiešo saistīšanos ar dabisko dezoksiribonukleotīda substrātu un pārtraucot DNS ķēdes pagarināšanos pēc iekļaušanās DNS. Tenofovīra difosfāts ir vājš α , β , un γ šūnu polimerāžu inhibitors. Tenofovīrs koncentrācijā līdz 300 $\mu\text{mol/l}$ *in vitro* testos arī neietekmē mitohondriju DNS sintēzi vai pienskābes veidošanos.

Dati, kas attiecas uz HIV

HIV pretvīrusu aktivitāte in vitro: tenofovīra koncentrācija, kas nepieciešama dabiskā tipa laboratorijas celma HIV-1_{IIIB} 50% inhibīcijai (EK50, efektīva koncentrācija), ir 1 - 6 $\mu\text{mol/l}$ limfocītu šūnu līnijās un 1,1 $\mu\text{mol/l}$ pret primārā HIV-1 B apakštīpa izolātiem PAMŠ. Tenofovīrs darbojas arī pret HIV-1 A, C, D, E, F, G, un O apakštīpiem un pret HIVBaL primārās monocītu/makrofāgu šūnās. Tenofovīrs *in vitro* darbojas pret HIV-2, EK50 ir 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 šūnās.

Rezistence: in vitro izolēti HIV-1 celmi ar mazāku jutību pret tenofovīru un K65R mutāciju reversajā transkriptāzē, un no dažiem pacientiem (skatīt Klīniskā efektivitāte un drošums). Tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir celmi ar K65R mutāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa nedaudz mazāku jutību pret tenofovīru.

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem tika novērtēta 245 mg tenofovīra disoproksila pret-HIV aktivitāte *versus* HIV-1 celmiem ar rezistenci pret nukleozīdu inhibitoriem. Rezultāti parādīja, ka pacientiem, kuriem HIV bija 3 vai vairāk timidīna analogu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations, TAMs*), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, konstatēja samazinātu reakciju pret 245 mg tenofovīra disoproksila terapiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tenofovīra disoproksila iedarbība iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem pierādīta attiecīgi 48 nedēļas un 144 nedēļas ilgos pētījumos.

GS-99-907 pētījumā 550 iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti tika ārstēti ar placebo vai 245 mg tenofovīra disoproksila 24 nedēļas. Vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 427 šūnas/ mm^3 , vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 3,4 \log_{10} kopijas/ml (78% pacientu vīrusu slodze bija < 5 000 kopijas/ml) un vidējais laiks līdz HIV ārstēšanai bija 5,4 gadi. Sākotnējā no 253 pacientiem iegūto HIV izolātu genotipēšanā atklājās, ka 94% pacientu bija HIV-1 rezistences mutācijas, kas saistītas ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, 58% bija mutācijas, kas saistītas ar proteāzes inhibitoriem, un 48% bija mutācijas, kas saistītas ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem.

24. nedēļā \log_{10} plazmas HIV-1 RNS līmeņa (DAVG24) vidējā no laika atkarīgā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija -0,03 \log_{10} kopijas/ml un -0,61 \log_{10} kopijas/ml attiecīgi placebo un 245 mg tenofovīra disoproksila lietojušajiem pacientiem ($p < 0,0001$). Statistiski nozīmīgu atšķirību par labu 245 mg tenofovīra disoproksila novēroja vidējā no laika atkarīgā CD4 skaita pārmaiņā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 24. nedēļā (DAVG24) (+13 šūnas/ mm^3 245 mg tenofovīra disoproksila lietojušiem pacientiem salīdzinājumā ar -11 šūnas/ mm^3 placebo lietojušiem pacientiem, p vērtība = 0,0008). 48 nedēļu laikā pretvīrusu atbildreakcija pret tenofovīra disoproksilu saglabājās (DAVG48 bija -0,57 \log_{10} kopijas/ml, pacientu daļa, kuriem HIV-1 RNS bija zem 400 vai 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 41% un 18%). Astoņiem (2%) ar 245 mg tenofovīra disoproksila ārstētiem pacientiem radās K65R mutācija pirmajās 48 nedēļās.

144 nedēļas ilgā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā GS-99-903 pētījuma fāzē novērtēja 245 mg tenofovīra disoproksila lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar stavudīnu, lietojot kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju. Vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 279 šūnas/ mm^3 , vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 4,91 \log_{10} kopijas/ml, 19% pacientu bija simptomātiska HIV-1 infekcija un 18% bija AIDS. Pacienti tika iedalīti atkarībā no sākotnējā HIV-1 RNS un CD4

šūnu skaita. 43% pacientu sākotnējā vīrusu slodze bija > 100 000 kopijas/ml un 39% pacientu CD4 šūnu skaits bija < 200 šūnas/ml.

Analizējot pēc paredzētā ārstēšanas veida (*intent to treat analysis*) (trūkstošo datu un pārmaiņas pretretrovīrusu terapijā (*antiretroviral therapy, ART*) uzskatīja kā kļūmi), 245 mg tenofovīra disoprosila grupā pacientu daļa, kuriem 48. ārstēšanas nedēļā HIV-1 RNS bija zem 400 kopijām/ml un 50 kopijām/ml, bija attiecīgi 80% un 76%, salīdzinot ar 84% un 80% stavudīna grupā. 144. nedēļā 245 mg tenofovīra disoprosila grupā pacientu daļa, kam HIV-1 RNS bija zem 400 kopijām/ml un 50 kopijām/ml bija attiecīgi 71% un 68%, salīdzinot ar 64% un 63% stavudīna grupā.

Vidējā HIV-1 RNS un CD4 šūnu skaita pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 48. ārstēšanas nedēļā abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (attiecīgi -3,09 un -3,09 log₁₀ kopijas/ml; +169 un 167 šūnas/mm³ 245 mg tenofovīra disoprosila un stavudīna grupā). 144. terapijas nedēļā vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, saglabājās līdzīgas abās ārstēšanas grupās (-3,07 un -3,03 log₁₀ kopijas/ml; +263 un +283 šūnas/mm³ attiecīgi 245 mg tenofovīra disoprosila un stavudīna grupā). Pastāvīga atbildes reakcija pret ārstēšanu ar 245 mg tenofovīra disoprosila novērota neatkarīgi no sākotnējā HIV-1 RNS un CD4 šūnu skaita.

K65R mutācija radās tenofovīra disoprosila grupā procentuāli nedaudz vairāk pacientiem nekā aktīvajā kontrolgrupā (2,7% pret 0,7%). Visos gadījumos rezistence pret efavirenzu vai lamivudīnu radās vai nu pirms, vai vienlaicīgi ar K65R izveidošanos. Astoņiem pacientiem 245 mg tenofovīra disoprosila grupā bija HIV ar K65R mutāciju, 7 no šiem gadījumiem K65R radās pirmajās 48 terapijas nedēļās un 1 gadījumā – 96. nedēļā. Līdz 144. nedēļai nenovēroja tālākas K65R rašanās gadījumus. Vienam pacientam tenofovīra disoprosila grupā vīrusā attīstījās K70E aizvietošana. Ne genotipa, ne fenotipa analīzes neliecināja par citiem rezistences veidošanās ceļiem pret tenofovīru.

Dati, kas attiecas uz HBV

HBV pretvīrusu aktivitāte in vitro: tenofovīra pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret HBV tika novērtēta HepG2 2.2.15 šūnu līnijā. Tenofovīra EK50 parametri bija diapazonā no 0,14 līdz 1,5 μmol/l, ar CC50 (50% citotoksicitātes koncentrācija) parametriem > 100 μmol/l.

Rezistence: ar tenofovīra disoprosila rezistenci saistītas HBV mutācijas netika konstatētas (skatīt Klīniskā efektivitāte un drošums). Šūnu testos HBV celmiem ar redzamām rtV173L, rtL180M un rtM204I/V mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret lamivudīnu un telbivudīnu, demonstrēja jutību pret tenofovīru diapazonā no 0,7 līdz 3,4 reizēm nekā dabiskā tipa vīrusam. HBV celmiem ar redzamām rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V un rtM250V mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret entekavīru, demonstrēja jutību pret tenofovīru diapazonā no 0,6 līdz 6,9 reizēm nekā dabiskā tipa vīrusam. HBV celmiem ar redzamām mutācijām rtA181V un rtN236T, kas saistītas ar adefovīra rezistenci, demonstrēja jutību pret tenofovīru diapazonā no 2,9 līdz 10 reizēm nekā dabiska tipa vīrusam. Vīrusi ar rtA181T mutāciju saglabāja jutību pret tenofovīru ar parametru EK50 1,5 reizes lielāku nekā dabiska tipa vīrusam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pierādījumi par tenofovīra disoprosila ieguvumu kompensētas un dekompensētas slimības gadījumā ir balstīti uz viroloģiskām, bioķīmiskām un seroloģiskām atbildes reakcijām pieaugušajiem, kuriem ir HBeAg pozitīvs un HBeAg negatīvs hronisks B hepatīts. Ārstēto pacientu grupā iekļāva iepriekš neārstētus pacientus, pacientus ar iepriekšēju lamivudīna lietošanas pieredzi, pacientus ar iepriekšēju adefovīra dipivoksila lietošanas pieredzi un pacientus ar sākotnēji konstatētām mutācijām, kas nosaka rezistenci pret lamivudīnu un/vai adefovīra dipivoksilu. Ieguvums pierādīts arī, pamatojoties uz histoloģisko atbildes reakciju pacientiem ar kompensētu slimību.

Pieredze, ārstējot pacientus ar kompensētu aknu slimību 48. ārstēšanas nedēļā (pētījumi GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103)

Rezultāti, kas tika iegūti 48 nedēļu ilgos randomizētos 3. fāzes dubultmaskētos pētījumos, kuros tenofovīra disoprosils tika salīdzināts ar adefovīra dipivoksilu, ārstējot pieaugušus pacientus ar kompensētu aknu slimību, ir 3. tabulā turpmāk. Pētījumā GS-US-174-0103 tika iesaistīti 266 (pēc nejaušības principa izvēlēti un ārstēti) pacienti ar pozitīvu HBeAg, turpretim pētījumā GS-US-174-

0102 tika iesaistīti 375 (pēc nejaušības principa izvēlēti un ārstēti) pacienti ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAb.

Abos veiktajos pētījumos attiecībā uz galējās atbildes reakcijas primārās efektivitātes mērķa kritērija tenofovīra disoproksilam bija nozīmīgs pārsvars par adefovīra dipivoksilu (noteikts kā HBV DNS līmeņi < 400 kopijas/ml un *Knodell* nekroiekaisuma skalā uzlabojums par vismaz 2 punktiem, nepasliktinoties *Knodell* fibrozes skalā). Ārstēšana ar 245 mg tenofovīra disoproksila, salīdzinot ar 10 mg adefovīra dipivoksila ārstēšanu, bija saistīta arī ar ievērojami lielāku pacientu daļu ar HBV DNS < 400 kopijas/ml. 48. nedēļā abās ārstēšanās grupās attiecībā uz histoloģisko atbildes reakciju tika iegūti līdzīgi rezultāti (noteikts kā *Knodell* nekroiekaisuma skalā uzlabojums par vismaz 2 punktiem, nepasliktinoties *Knodell* fibrozes skalā) (skatīt 3. tabulu turpmāk).

Pētījuma GS-US-174-0103 48. nedēļā nozīmīgi lielākai tenofovīra disoproksilu grupas pacientu daļai nekā adefovīra dipivoksila grupā bija normalizējies ALAT līmenis un sasniegta HBsAg izzušana (skatīt 3. tabulu zemāk).

3. tabula. Efektivitātes parametri kompensētiem pacientiem ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAg 48. nedēļā

Parametrs	Pētījums 174-0102 (negatīvs HBeAg)		Pētījums 174-0103 (pozitīvs HBeAg)	
	245 mg tenofovīra disoproksila n = 250	10 mg adefovīra dipivoksila n = 125	245 mg tenofovīra disoproksila n = 176	10 mg adefovīra dipivoksila n = 90
Pilnīga atbildes reakcija (%)^a	71*	49	67*	12
Histoloģija Histoloģiskā atbildes reakcija (%) ^b	72	69	74	68
Vidējais HBV DNS samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (log₁₀ kopijas/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNS (%) < 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normalizēts ALAT līmenis ^d	76	77	68*	54
Seroloģija (%) HBeAg izzušana/serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg izzušana/serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p vērtība pret adefovīra dipivoksilu < 0,05.

^a Pilnīga atbildes reakcija noteikta kā HBV DNS līmeņi < 400 kopijas/ml un *Knodell* nekroiekaisuma skalā uzlabojums par vismaz 2 punktiem, nepasliktinoties *Knodell* fibrozes skalā.

^b *Knodell* nekroiekaisuma skalā uzlabojums par vismaz 2 punktiem, nepasliktinoties *Knodell* fibrozes skalā.

^c Vidējās HBV DNS pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli atspoguļo tikai atšķirību starp sākotnējā stāvokļa HBV DNS un analīzes uztveršanas robežu (UR).

^d ALAT līmeņa normalizācijas testi veikti tikai pacientiem, kuriem sākotnēji ALAT līmenis bija virs NAR (normas augšējā

robeža). n/a= *not applicable* (nav piemērojams).

Tenofovīra disopoksils tika saistīts ar nozīmīgi lielākām pacientu daļām ar nenosakāmu HBV DNS (< 169 kopijas/ml [< 29 SV/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV testa kvantifikācijas ierobežojums), attiecīgi salīdzinot ar adefovīra dipivoksilu (pētījums GS-US-174-0102; 91%, 56% un pētījums GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Reakcija uz ārstēšanu ar tenofovīra disopoksilu tika salīdzināta starp pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar nukleozīdu (n = 51), un ar nukleozīdu iepriekš neārstētiem pacientiem (n = 375), kā arī starp pacientiem ar sākotnēji normālu ALAT līmeni (n = 21) un pacientiem ar sākotnēji izmainītu ALAT līmeni (n = 405), kad tika apvienoti pētījumi GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103. 49 no 51 ar nukleozīdu iepriekš ārstētiem pacientiem tika ārstēti ar lamivudīnu. 73% no ar nukleozīdu iepriekš ārstētiem pacientiem un 69% ar nukleozīdu iepriekš neārstētiem pacientiem sasniedza pilnīgu atbildes reakciju pret ārstēšanu; 90% ar nukleozīdu iepriekš ārstētiem pacientiem un 88% ar nukleozīdu iepriekš neārstētiem pacientiem sasniedza HBV DNS supresiju < 400 kopijas/ml. Visi pacienti ar sākotnēji normālu ALAT līmeni un 88% pacientu ar sākotnēji izmainītu ALAT līmeni sasniedza HBV DNS supresiju < 400 kopijas/ml.

Pieredze pēc 48 nedēļām pētījumos GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103

GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumos pēc 48 nedēļu ilga dubultmaskēta ārstēšanas kursa (ar 245 mg tenofovīra disopoksilu vai 10 mg adefovīra dipivoksilu) pacienti nomainīja bez ārstēšanas pārtraukuma uz atklātu tenofovīra disopoksila pētījumu.

GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumā attiecīgi 77% un 61% pacientu turpināja pētījumu līdz 384 nedēļām. 96., 144., 192., 240., 288. un 384. nedēļā vīrusu supresija, bioķīmiskā un seroloģiskā atbildes reakcija tika saglabāta, turpinot ārstēšanu ar tenofovīra disopoksilu (skatīt 4. un 5. tabulu zemāk).

4. tabula. Efektivitātes parametri kompensētiem pacientiem ar negatīvu HBeAg 96., 144., 192., 240., 288. un 384. nedēļā atklātā ārstēšanas kursā

Pētījums 174-0102 (negatīvs HBeAg)												
Parametrs	245 mg tenofovīra disopoksila n = 250						10 mg adefovīra dipivoksila nomaīņa uz 245 mg tenofovīra disopoksilu n = 125					
Nedēļa	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNS (%) < 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalizēts ALAT līmenisd	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Seroloģija (%) HBeAg izzušana/ serokonversija	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 izzušana/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Balstīts uz ilgtermiņa novērtēšanas analīzi (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) - pacienti, kuri pārtrauca dalību pētījumā jebkurā brīdī pirms 384. nedēļas, jo sasniedza protokolā noteikto mērķi, kā arī tie, kuri pabeidza 384. nedēļu ārstēšanas kursu, ir iekļauti saucējā.

^b 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 48 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^c 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 48 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.

d ALAT līmeņa normalizācijas testi veikti tikai pacientiem, kuriem sākotnēji ALAT līmenis bija virs NAR (normas augšējā robeža).

^e 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 96 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^f 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 96 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais kurss.

^g 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 144 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^h 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 144 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais ārstēšanas kurss.

ⁱ 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 192 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^j 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 192 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais ārstēšanas kurss.

^k Viens pacients šajā grupā pirmo reizi kļuva HBsAg negatīvs 240. nedēļas vizītē, un laikā, kad datu ievākšana tika

pārtraukta, turpināja dalību pētījumā. Tomēr HBsAg zudums galu galā tika apstiprināts nākamajā vizītē.

^l 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 240 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^m 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 240 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais kurss.

ⁿ Minētie rādītāji ir kumulatīvās procentuālās vērtības saskaņā ar *Kaplan Meier* analīzi, izņemot datus, kas apkopoti pēc emtricitabīna pievienošanas tenofovīra disoproskila atklātajam kursam (KM-tenofovīra disoproskils).

^o 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 336 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^p 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 336 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais kurss. n/a = *not applicable* (nav piemērojams).

5. tabula. Efektivitātes parametri kompensētiem pacientiem ar pozitīvu HBeAg 96., 144., 192., 240., 288. un 384. nedēļā atklātā ārstēšanas kursā

Pētījums 174-0103 (pozitīvs HBeAg)												
Parametrs	245 mg tenofovīra disoproskila n = 176						10 mg adefovīra dipivoksila nomaīņa uz 245 mg tenofovīra disoproskila n = 90					
	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Nedēļa												
HBV DNS (%) < 400 kopijas/ ml (< 69 SV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalizēts ALAT līmenis	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloģija (%) HBeAg izžušana/ serokonversija	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 izžušana/ serokonversija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Balstīts uz ilgtermiņa novērtēšanas analīzi (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) - pacienti, kuri pārtrauca dalību pētījumā jebkurā brīdī pirms 384. nedēļas, jo sasniedza protokolā noteikto mērķi, kā arī tie, kuri pabeidza 384. nedēļu ārstēšanas kursu, ir iekļauti saucējā.

^b 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disoproskils, kam sekoja 48 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^c 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 48 nedēļas tenofovīra disoproskila atklātais kurss.

- ^d ALAT līmeņa normalizācijas testi veikti tikai pacientiem, kuriem sākotnēji ALAT līmenis bija virs NAR (normas augšējā robeža).
- ^e 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 96 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.
- ^f 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 96 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.
- ^g Minētie rādītāji ir kumulatīvās procentuālās vērtības saskaņā ar *Kaplan Meier* analīzi, ieskaitot datus, kas apkopoti pēc emtricitabīna pievienošanas tenofovīra disopoksila atklātajam kursam (KM-ITT).
- ^h 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 144 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.
- ⁱ 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 144 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.
- ^j 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 192 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.
- ^k 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 192 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.
- ^l Minētie rādītāji ir kumulatīvās procentuālās vērtības saskaņā ar *Kaplan Meier* analīzi, izņemot datus, kas apkopoti pēc emtricitabīna pievienošanas tenofovīra disopoksila atklātajam kursam (KM-tenofovīra disopoksils).
- ^m 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 240 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.
- ⁿ 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 240 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.
- ^o 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 336 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.
- ^p 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 336 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.

331/489 pacientiem, kuri turpināja dalību GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumā 240. nedēļā, bija pieejami sākotnējās un 240. nedēļas aknu biopsijas pāra dati (skatīt 6. tabulu turpmāk). Deviņdesmit pieciem procentiem (225/237) pacientu bez sākotnējās cirozes un 99% (93/94) pacientu ar sākotnēju cirozi fibrozes stāvoklis vai nu nemainījās, vai arī uzlabojās (*Ishak* fibrozes skala). 26% (24) no 94 pacientiem ar sākotnēju cirozi (*Ishak* fibrozes skala: 5-6) nenovēroja izmaiņas *Ishak* fibrozes skalā, un 72% (68) novēroja cirozes regresiju līdz 240. nedēļai ar punktu skaita samazināšanos *Ishak* fibrozes skalā vismaz par 2 punktiem.

6. tabula. Histoloģiskā atbildes reakcija (%) kompensētiem pacientiem ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAg 240. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

	Pētījums 174-0102 (negatīvs HBeAg)		Pētījums 174-0103 (pozitīvs HBeAg)	
	245 mg tenofovīra disopoksila n = 250 ^c	10 mg adefovīra dipivoksila nomaina uz 245 mg tenofovīra disopoksilu n = 125 ^d	245 mg tenofovīra disopoksila n = 176 ^c	10 mg adefovīra dipivoksila nomaina uz 245 mg tenofovīra disopoksilu n = 90 ^d
Histoloģiskā atbildes reakcija ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

- ^a Histoloģijas datu analīze veikta tikai pacientiem, kuriem bija pieejami aknu biopsijas dati (nav pieejami = izslēgts) līdz 240. nedēļai. Atbildes reakcija pēc emtricitabīna pievienošanas ir izslēgta (kopumā 17 personas abos pētījumos).
- ^b *Knodell* nekroiekaisuma skalā uzlabojums par vismaz 2 punktiem, nepasliktinoties *Knodell* fibrozes skalā.
- ^c 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja līdz 192 nedēļas ilgs atklātais ārstēšanas kurss.
- ^d 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja līdz 192 nedēļas ilgs tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.

Pieredze ar pacientiem, kuri ir vienlaicīgi inficējušies ar HIV un kuriem ir bijusi iepriekšēja lamivudīna lietošanas pieredze

Randomizētā 48 nedēļas ilgā dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 245 mg tenofovīra disoproksila pieaugušiem pacientiem, kas vienlaicīgi inficējušies ar HIV-1 un hronisku B hepatītu ar iepriekšēju lamivudīna ārstēšanas pieredzi (pētījums ACTG 5127): sākotnēji vidējais HBV DNS līmenis serumā pacientiem, kas pēc nejaušības principa pievienoti tenofovīra grupai, bija $9,45 \log_{10}$ kopijas/ml ($n = 27$). Ārstēšana ar 245 mg tenofovīra disoproksila tika saistīta ar vidējām HBV DNS līmeņa serumā pārmaiņām no sākotnējā stāvokļa par $-5,74 \log_{10}$ kopijas/ml pacientiem, par kuriem pieejami 48-nedēļu dati ($n = 18$). Turklāt 61% pacientu 48. nedēļā bija normāls ALAT līmenis.

Pieredze ar pacientiem, kuriem ir stabila vīrusa replikācija (pētījums GS-US-174-0106) 245 mg tenofovīra disoproksila vai 245 mg tenofovīra disoproksila lietošanas vienlaicīgi ar 200 mg emtricitabīna efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (pētījums GS-US-174-0106), pieaugušiem pacientiem ar pozitīvu HBeAg un negatīvu HBeAg, kuriem ir pastāvīga virēmija (HBV DNS $\geq 1\,000$ kopijas/ml) un kuri saņem 10 mg adefovīra dipivoksila ilgāk nekā 24 nedēļas. Sākotnēji 57% pacienti, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti tenofovīra disoproksila grupā, salīdzinot ar 60% pacientiem, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti emtricitabīna un tenofovīra disoproksila terapijas grupā, bija iepriekš ārstēti ar lamivudīnu. Kopumā 24. nedēļā ar tenofovīra disoproksilu bija 66% (35/53) pacientu ar HBV DNS < 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml), salīdzinot ar 69% (36/52) pacientu, kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu ($p = 0,672$). Turklāt 55% (29/53) ar tenofovīra disoproksilu ārstēto pacientu bija nenosakāms HBV DNS (< 169 kopijas/ml [< 29 SV/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV testa kvantifikācijas ierobežojums), salīdzinot ar 60% (31/52) pacientu, kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu ($p = 0,504$). Salīdzinājumus starp terapijas grupām pēc 24. nedēļas ir grūti izskaidrot, jo pētniekiem bija iespējams izvēlēties pastiprināt ārstēšanu ar atklātu emtricitabīna plus tenofovīra disoproksila terapijas kursu. Ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu vienlaicīgas terapijas ieguvumus/riskus, lietojot emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu ar HBV monoinficētiem pacientiem, šobrīd vēl turpinās.

Pieredze ar pacientiem, kuriem ir dekompensēta aknu slimība, pēc 48 nedēļām (pētījums GS-US-174-0108)

Pētījums GS-US-174-0108 ir randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā izvērtē tenofovīra disoproksila ($n = 45$), emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoproksila ($n = 45$) un entekavīra ($n = 22$) drošumu un efektivitāti pacientiem ar dekompensētu aknu slimību. Tenofovīra disoproksila terapijas grupā pacientiem sākotnēji CPT rādītājs bija vidēji 7,2, HBV DNS kopiju daudzums — vidēji $5,8 \log_{10}$ kopijas/ml, un ALAT līmenis serumā — vidēji 61 V/l. 42% pacientu (19/45) bija vismaz 6 mēnešus ilgas iepriekšējas lamivudīna lietošanas pieredze, 20% pacientu (9/45) bija iepriekšējas adefovīra dipivoksila lietošanas pieredze, un 9 no 45 pacientiem (20%) sākotnēji bija konstatētas mutācijas, kuras noteica rezistenci pret lamivudīnu un/vai adefovīra dipivoksilu. Otrie primārie drošuma mērķa kritēriji bija terapijas pārtraukšana nevēlamo blakusparādību dēļ un apstiprināts kreatinīna koncentrācijas serumā pieaugums par $\geq 0,5$ mg/dl vai apstiprināts fosfātu līmenis serumā < 2 mg/dl.

HBV DNS daudzums < 400 kopijas/ml pēc 48 ārstēšanas nedēļām tika sasniegts pacientiem ar CPT rādītāju ≤ 9 , 74% pacientu (29/39) tenofovīra disoproksila ārstēšanas grupā un 94% pacientu (33/35) emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoproksilu ārstēšanas grupā.

Kopumā dati, kas tika iegūti no šī pētījuma, ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt viennozīmīgus secinājumus par emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoproksilu un tenofovīra disoproksila salīdzinājumu (skatīt 7. tabulu turpmāk tekstā).

7. tabula. Drošuma un efektivitātes parametri 48. nedēļā pacientiem ar dekompensētu slimību

Parametrs	Pētījums 174-0108		
	245 mg tenofovīra disopoksila (n = 45)	200 mg emtricitabīna/ 245 mg tenofovīra disopoksila (n = 45)	Entekavīrs (0,5 mg vai 1 mg) n = 22
Nepanesība (pilnīga pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšana ārstēšanas izraisītu nevēlamo blakusparādību dēļ) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Apstiprināts kreatinīna līmeņa serumā pieaugums par $\geq 0,5$ mg/dl salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju vai apstiprināts fosfātu līmenis serumā < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNS n (%) <400 kopijas/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normāla ALAT vērtība	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT rādītāja samazināšanās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Vidējās CPT rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību	-0,8	-0,9	-1,3
Vidējās MELD rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību	-1,8	-2,3	-2,6

^a p vērtība, salīdzinot tenofovīru ietverošas kombinētās terapijas grupas un entekavīra grupu, = 0,622;

^b p vērtība, salīdzinot tenofovīru ietverošas kombinētās terapijas grupas un entekavīra grupu, = 1,000.

Pieredze pēc 48 nedēļām pētījumā GS-US-174-0108

Izmantojot terapijas nepabeigšanas/maiņas = neveiksmes analīzi, 50% (21/42) pacientu, kuri saņēma tenofovīra disopoksilu, 76% (28/37) pacientu, kuri saņēma emtricitabīnu kopā ar tenofovīra disopoksilu un 52% (11/21) pacientu, kuri saņēma entekavīru sasniedza HBV DNS līmeni < 400 kopijas/ml 168. nedēļā.

Pieredze ar pacientiem, kuriem ir pret lamivudīnu rezistents HBV pēc 240 nedēļām (pētījums GS-US-174-0121)

Pacientiem ar pozitīvu HBeAg un negatīvu HbeAg (n = 280) ar kompensētu aknu slimību, virēmiju (HBV DNS $\geq 1\ 000$ SV/ml), un genotipa pazīmēm par rezistenci pret lamivudīnu (rtM204I/V +/- rtL180M), randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (GS-US-174-0121) tika izvērtēta 245 mg tenofovīra disopoksila efektivitāte un drošums. Tikai pieciem pacientiem sākotnēji bija mutācijas, kas saistītas ar adefovīra rezistenci. Viens simts četrdesmit viens pieaudzis pacients un 139 pieauguši pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti attiecīgi tenofovīra disopoksila un emtricitabīna kopā ar tenofovīra disopoksilu terapijas grupā. Sākotnēji abām terapijas grupām bija līdzīgi demogrāfiskie rādītāji: sākotnēji 52,5% pacientu bija ar negatīvu HBeAg, 47,5% bija ar pozitīvu HBeAg, attiecīgi, vidējais HBV DNS līmenis bija 6,5 log₁₀ kopijas/ml un vidējais ALAT līmenis bija 79 V/l.

Pēc 240 ārstēšanas nedēļām 117 no 141 pacienta (83%), kas pēc nejaušības principa tika iedalīti tenofovīra disopoksila grupā, HBV DNS līmenis bija < 400 kopijas/ml un 51 no 79 pacientiem (65%) konstatēja ALAT līmeņa normalizāciju. Pēc 240 ārstēšanas nedēļām ar emtricitabīnu kopā ar tenofovīra disopoksilu 115 no 139 pacientiem (83%) HBV DNS līmenis bija < 400 kopijas/ml un 59 no 83 pacientiem (71%) konstatēja ALAT līmeņa normalizāciju. No pacientiem ar pozitīvu HBeAg,

kuri pēc nejausības principa tika iedalīti tenofovīra disoproksila grupā, 16 no 65 pacientiem (25%) novēroja HBeAg izzušanu un 8 no 65 pacientiem (12%) novēroja anti-HBe serokonversiju līdz 240. nedēļai. No pacientiem ar pozitīvu HBeAg, kuri pēc nejausības principa tika iedalīti emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoproksilu grupā, 13 no 68 pacientiem (19%) novēroja HBeAg izzušanu un 7 no 68 pacientiem (10%) novēroja anti-HBe serokonversiju līdz 240. nedēļai. Diviem pacientiem, kas pēc nejausības principa tika iedalīti tenofovīra disoproksila grupā, līdz 240. nedēļai novēroja HBsAg izzušanu, bet ne serokonversiju uz anti-HBs. Pieciem pacientiem, kas pēc nejausības principa tika iedalīti emtricitabīna kopā ar tenofovīra disoproksilu grupā, novēroja HBsAg izzušanu, un 2 no šiem 5 pacientiem novēroja serokonversiju uz anti-HBs.

Klīniskā rezistence

426 pacientiem ar negatīvu HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) un pozitīvu HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), kuri sākotnēji tika randomizēti, lai saņemtu tenofovīra disoproksila dubultaklo terapiju un pēc tam pārgāja uz tenofovīra disoproksila atklāto terapiju, tika izvērtētas HBV polimerāzes genotipa izmaiņas no sākotnējā stāvokļa. 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) un 384. nedēļā (n = 2) genotipa vērtējumi tika veikti visiem pacientiem ar HBV DNS > 400 kopijas/ml, kuri saņēma tenofovīra disoproksila monoterapiju. Ar tenofovīra disoproksila rezistenci saistītas mutācijas netika konstatētas.

215 pacientiem ar negatīvu HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) un pozitīvu HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90), kuri sākotnēji tika randomizēti, lai saņemtu adefovīra dipivoksila dubultaklo terapiju un pēc tam pārgāja uz tenofovīra disoproksila atklāto terapiju, tika izvērtētas HBV polimerāzes genotipa izmaiņas no sākotnējā stāvokļa. 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) un 384. nedēļā (n = 2) genotipa vērtējumi tika veikti visiem pacientiem ar HBV DNS > 400 kopijas/ml, kuri saņēma tenofovīra disoproksila monoterapiju. Ar tenofovīra disoproksila rezistenci saistītas mutācijas netika konstatētas.

Pētījumā GS-US-174-0108 45 pacienti (tostarp 9 pacienti ar sākotnēji konstatētām mutācijām, kuras nosaka rezistenci pret lamivudīnu un/vai adefovīra dipivoksilu) saņēma tenofovīra disoproksilu līdz 168 nedēļām. 6/8 pacientiem, kuriem 48. nedēļā HBV DNS daudzums bija > 400 kopijas/ml, bija pieejami dati par sākotnēji un ārstēšanas laikā iegūtu un savienotu HBV izolātu genotipu. Šajos izolātos netika konstatēti aminoskābju aizvietotāji, kuri būtu saistīti ar rezistenci pret tenofovīra disoproksilu. Genotipēšana atklājās 5 pacientiem tenofovīra disoproksila grupā pēc 48. nedēļas. Nevienam pacientam netika konstatēti aminoskābju aizvietotāji, kuri būtu saistīti ar tenofovīra disoproksila rezistenci.

Pētījumā GS-US-174-0121 141 pacients ar sākotnēji rezistentiem pret lamivudīnu aizvietotājiem 240 nedēļas saņēma tenofovīra disoproksilu. Kumulatīvi, 4 pacientiem lietojot tenofovīra disoproksilu, pēdējās pārbaudes laikā novēroja virēmijas epizodi (HBV DNS daudzums bija > 400 kopijas/ml). 2 no šiem 4 pacientiem bija pieejami sekvenčētie dati par sākotnēji un ārstēšanas laikā iegūtiem un savienotiem HBV izolātiem. Šajos izolātos netika konstatēti aminoskābju aizvietotāji, kuri būtu saistīti ar rezistenci pret tenofovīra disoproksilu.

Pētījumā pediatriem pacientiem (GS-US-174-0115) 52 pacienti (tostarp 6 pacienti ar sākotnēji konstatētām mutācijām, kuras nosaka rezistenci pret lamivudīnu) sākotnēji saņēma maskētu tenofovīra disoproksilu līdz 72 nedēļām, un pēc tam 51/52 pacienti pārgāja uz atklātu tenofovīra disoproksila lietošanu (tenofovīra disoproksila- tenofovīra disoproksila grupa). Visiem pacientiem šajā grupā ar HBV DNS daudzumu > 400 kopijas/ml 48. nedēļā (n = 6), 72. nedēļā (n = 5), 96. nedēļā (n = 4), 144. nedēļā (n = 2) un 192. nedēļā (n = 3) veica genotipa izvērtēšanu. Piecdesmit četri pacienti (tostarp 2 pacienti ar sākotnēji konstatētām mutācijām, kuras nosaka rezistenci pret lamivudīnu) sākotnēji 72 nedēļas saņēma maskētu placebo terapiju un pēc tam 52/54 pacienti turpmāk saņēma tenofovīra disoproksilu (PLB-tenofovīra disoproksila grupa). Visiem pacientiem šajā grupā ar HBV DNS daudzumu > 400 kopijas/ml 96. nedēļā (n = 17), 144. nedēļā (n = 7) un 192. nedēļā (n = 8) veica genotipa izvērtēšanu. Šajos izolātos netika konstatēti aminoskābju aizvietotāji, kuri būtu saistīti ar rezistenci pret tenofovīra disoproksilu.

Pētījumā pediatriem pacientiem (GS-US-174-0144) 9 no 10 pacientiem, kuriem HBV DNS daudzums plazmā bija > 400 kopijas/ml, bija pieejami pāra dati par HBV izolātu genotipu sākotnēji un

ārstēšanas laikā. Līdz 48. nedēļai šajos izolātos netika konstatēti aminoskābju aizvietotāji, kuri būtu saistīti ar rezistenci pret tenofovīra disoprosilu.

Pediatriiskā populācija

HIV-1: GS-US-104-0321 pētījumā 87 ar HIV-1 inficēti iepriekš ārstēti pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem 48 nedēļas ārstēšanā lietoja tenofovīra disoprosilu (n = 45) vai placebo (n = 42) kopā ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPS). Pētījuma ierobežojumu dēļ, tenofovīra disoprosila ieguvums salīdzinājumā ar placebo netika pierādīts, pamatojoties uz plazmas HIV-1 RNS līmeni 24. nedēļā. Tomēr ieguvums ir sagaidāms pusaudžu populācijā, pamatojoties uz pieaugušo datu ekstrapolāciju un salīdzinošiem farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja tenofovīra disoprosilu vai placebo, sākotnējais vidējais KMB Z-rādītājs mugurkaula jostas daļai bija -1,004 un -0,809 un vidējais visa ķermeņa KMB Z-rādītājs – attiecīgi -0,866 un -0,584. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (dubultmaskētās fāzes beigās) KMB Z-rādītājā mugurkaula jostas daļai bija -0,215 un -0,165 un visa ķermeņa KMB Z-rādītājā -0,254 un -0,179, attiecīgi tenofovīra disoprosila grupā un placebo grupā. Vidējais KMB pieauguma ātrums bija lēnāks tenofovīra disoprosila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. 48. nedēļā sešiem pusaudžiem tenofovīra disoprosila grupā un vienam pusaudzim placebo grupā konstatēja būtisku KMB samazināšanos mugurkaula jostas daļā (definēts kā > 4% samazinājums). 28 pacientiem, kuri 96 nedēļas lietoja tenofovīra disoprosilu, KMB Z-rādītājs samazinājās par -0,341 mugurkaula jostas daļā un -0,458 visā ķermenī.

Pētījumā GS-US-104-0352, 97 iepriekš ārstēti pacienti vecumā no 2 līdz < 12 gadiem ar stabilu virusoloģisko supresiju, lietojot stavudīnu vai zidovudīnu saturošu terapijas shēmu, pēc nejausības principa tika iedalīti grupā, kurā stavudīns vai zidovudīns tika nomainīts ar tenofovīra disoprosilu (n = 48), vai arī grupā, kurā tika turpināta sākotnējā ārstēšanas shēma (n = 49), lietojot zāles 48 nedēļas. Pēc 48 nedēļām 83% pacientu tenofovīra disoprosila terapijas grupā un 92% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml. Atšķirības to pacientu procentuālajā attiecībā, kuriem pēc 48 nedēļām saglabājās rādītājs < 400 kopijas/ml, galvenokārt ietekmēja lielāks terapiju pārtraukšu pacientu skaits tenofovīra disoprosila terapijas grupā. Izslēdzot iztrūkstošos datus, tika konstatēts, ka pēc 48 nedēļām 91% pacientu tenofovīra disoprosila terapijas grupā un 94% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml.

Ir ziņots par KMB samazināšanos pediatriiskiem pacientiem. Pacientiem, kuri saņēma tenofovīra disoprosila terapiju vai stavudīna vai zidovudīna terapiju, sākotnējais vidējais KMB Z-rādītājs mugurkaula jostas daļai bija -1,034 un -0,498 un vidējais kopējais ķermeņa KMB Z-rādītājs – attiecīgi -0,471 un -0,386. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (randomizācijas fāzes beigās) KMB Z-rādītājā mugurkaula jostas daļai bija 0,032 un 0,087 un kopējā ķermeņa KMB Z-rādītājā -0,184 un -0,027, attiecīgi tenofovīra disoprosila un stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. Pēc 48 nedēļām vidējais kaulu masas pieauguma ātrums mugurkaula jostas daļā tenofovīra disoprosila un stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā bija līdzīgs. Kopējais ķermeņa kaulu masas pieaugums bija mazāks tenofovīra disoprosila terapijas grupā salīdzinājumā ar stavudīna vai zidovudīna terapijas grupu. Pēc 48 nedēļām vienai pētāmai personai tenofovīra disoprosila terapijas grupā tika konstatēts būtisks (> 4%) KMB samazinājums mugurkaula jostas daļā, bet neviens gadījums netika konstatēts stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. 64 pacientiem, kuri 96 nedēļas lietoja tenofovīra disoprosilu, KMB Z-rādītājs samazinājās par -0,012 mugurkaula jostas daļā un -0,338 visā ķermenī. KMB Z-vērtības netika pielāgotas attiecībā pret augumu un svaru.

GS-US-104-0352 pētījumā 8 no 89 pediatriiskiem pacientiem (9,0%), kuri saņēma tenofovīra disoprosilu, pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu (vidējais tenofovīra disoprosila lietošanas ilgums bija 331 nedēļa).

Hronisks B hepatīts: GS-US-174-0115 pētījumā 106 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAg un hronisku HBV infekciju [HBV DNS $\geq 10^5$ kopijas/ml,

paaugstināts ALAT līmenis serumā ($\geq 2 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža)) vai anamnēzē paaugstināts ALAT līmenis serumā pēdējo 24 mēnešu laikā] 72 nedēļas ārstēšanā saņēma 245 mg tenofovīra disoproksila ($n = 52$) vai placebo ($n = 54$). Pētījumā drīkstēja piedalīties iepriekš ar tenofovīra disoproksilu neārstēti pacienti, bet bija pieļaujama iepriekšēja interferona terapijas shēmu lietošana (> 6 mēnešus pirms skrīninga) vai jebkura cita perorāla anti-HBV nukleozīdu/nukleotīdu terapija, izņemot tenofovīra disoproksila terapiju (> 16 nedēļas pirms skrīninga). 72. nedēļā kopumā 88% (46/52) pacientu tenofovīra disoproksila ārstēšanas grupā un 0% (0/54) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml. Septiņdesmit četriem procentiem (26/35) pacientu tenofovīra disoproksila grupā 72. nedēļā bija normalizējies ALAT līmenis serumā salīdzinājumā ar 31% (13/42) placebo grupā. Atbildes reakcija pret ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu bija līdzīga ar nukleoz(t)īdu iepriekš neārstētiem pacientiem ($n = 20$) un ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem ($n = 32$), tai skaitā pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem ($n = 6$). 72. nedēļā HBV DNS < 400 kopijas/ml konstatēja 95% ar nukleoz(t)īdu iepriekš neārstētiem pacientiem, 84% ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem un 83% pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem. Trīsdesmit vienam no 32 ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem bija iepriekšēja lamivudīna lietošanas pieredze. 72. nedēļā 96% (27/28) imunoloģiski aktīvo pacientu (HBV DNS $\geq 10^5$ kopijas/ml, seruma ALAT $> 1,5 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža)) tenofovīra disoproksila ārstēšanas grupā un 0% (0/32) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml. Septiņdesmit pieciem procentiem (21/28) imunoloģiski aktīvo pacientu tenofovīra disoproksila grupā 72. nedēļā bija normalizējies ALAT līmenis serumā salīdzinājumā ar 34% (11/32) placebo grupā.

Pēc 72 nedēļu maskētas randomizētas terapijas katrs pacients varēja pāriet uz atklātu tenofovīra disoproksila terapiju līdz pat 192. nedēļai. Pēc 72. nedēļas tiem, kas saņēma dubultmaskētu tenofovīra disoproksilu, kam sekoja atklāts tenofovīra disoproksils (tenofovīra disoproksila-tenofovīra disoproksila grupa), saglabājās virusoloģiskā supresija: 86,5% (45/52) pacientu tenofovīra disoproksila-tenofovīra disoproksila grupā HBV DNA daudzums bija < 400 kopijas/ml 192. nedēļā. Pacientu vidū, kas dubultmaskētajā periodā saņēma placebo, pacientu proporcija, kam HBV DNA daudzums bija < 400 kopijas/ml, pēc tam, kad viņi sāka terapiju ar atklātu tenofovīra disoproksilu (PLB-tenofovīra disoproksila grupa), strauji pieauga: 74,1% (40/54) pacientu PLB-tenofovīra disoproksila grupā HBV DNA daudzums bija < 400 kopijas/ml 192. nedēļā. Pacientu proporcija ar ALT normalizēšanos 192. nedēļā tenofovīra disoproksila-tenofovīra disoproksila grupā bija 75,8% (25/33) starp tiem, kuri sākotnēji bija HBeAg pozitīvi, un 100,0% (2 no 2 pacientiem) starp tiem, kuri sākotnēji bija HBeAg negatīvi. Līdzīgai pacientu proporcijai tenofovīra disoproksila-tenofovīra disoproksila un PLB-tenofovīra disoproksila grupās (attiecīgi 37,5% un 41,7%) līdz 192. nedēļai notika serokonversija uz anti-HBe.

Dati par kaulu minerālvielu blīvumu (KMB) no GS-US-174-0115 pētījuma ir apkopoti 8. tabulā:

8. tabula. Kaulu minerālvielu blīvuma novērtējums sākotnēji, 72. nedēļā un 192. nedēļā

	Sākotnēji		72. nedēļa		192. nedēļa	
	Tenofovīra disoproksils-tenofovīra disoproksils	PLB-tenofovīra disoproksils	Tenofovīra disoproksils-tenofovīra disoproksils	PLB-tenofovīra disoproksils	Tenofovīra disoproksils-tenofovīra disoproksils	PLB-tenofovīra disoproksils
Vidējais (SD) KMB Z rādītājs ^a mugurkaula jostas daļai	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)

	Sākotnēji		72. nedēļa		192. nedēļa	
	Tenofovīra disoprosils-tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosils-tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosils-tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils
Vidējās (SD) izmaiņas KMB Z-rādītājā mugurkaula jostas daļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ^a	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Visa ķermeņa vidējais (SD) KMB Z-rādītājs ^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)
Visa ķermeņa vidējās (SD) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo KMB Z-rādītāju ^a	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	0,19 (0,504)
Mugurkaula jostas daļas KMB samazināšanās vismaz par 6% ^b	n/a	n/a	1,9% (1 pacients)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Visa ķermeņa KMB samazināšanās vismaz par 6% ^b	n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9% (1 pacients)
Mugurkaula jostas daļas KMB vidējā % palielināšanās	n/a	n/a	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Visa ķermeņa KMB vidējā % palielināšanās	n/a	n/a	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/a = not applicable (nav piemērojams)

^a KMB Z-rādītāji, kas nav pielāgoti attiecībā pret augumu un svaru

^b Primārais drošuma mērķis līdz 72. nedēļai

Pētījumā GS-US-174-0144 89 HBeAg negatīvi un pozitīvi pacienti vecumā no 2 līdz <12 gadiem ar hronisku B hepatītu tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu 6,5 mg/kg līdz maksimālajai devai 245 mg (n = 60) vai placebo (n = 29) reizi 48 nedēļas ilgi. Pacienti nedrīkstēja būt agrāk lietojuši tenofovīra disoproksilu ar HBV DNS >10⁵ kopijas/ml (~ 4.2 log₁₀ SV/mL) un ALAT >1,5 × normas augšējā robeža (NAR) skrīninga vizītē. 48. nedēļā 77% (46/60) pacientiem tenofovīra disoproksila ārstēšanas grupā un 7% (2/29) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml (69 SV/ml). 66% (38/58) pacientu tenofovīra disoproksila grupā 48. nedēļā bija normalizējies ALAT līmenis salīdzinājumā ar 15% (4/27) placebo grupā. 25% (14/56) pacientu tenofovīra disoproksila grupā un 24% (7/29) pacientu placebo grupā 48. nedēļā sasniedza HBeAg serokonversiju.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu bija līdzīga pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, un pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu, attiecīgi 48. nedēļā 76% (38/50) iepriekš neārstēto un 80% (8/10) iepriekš ārstēto pacientu sasniedza HBV DNS < 400 kopijas/ml (69 SV/ml). Atbildes reakcija uz ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu arī bija līdzīga HBeAg negatīviem pacientiem, salīdzinot ar sākumstāvokli HBeAg pozitīviem pacientiem, no kuriem 48. nedēļā 77% (43/56) HBeAg pozitīvo un 75,0% (3/4) HBeAg negatīvo pacientu sasniedza HBV DNS < 400 kopijas/mL (69 SV/ml). HBV genotipu izplatība sākumstāvoklī bija līdzīga starp TDF un placebo grupām. Lielākā daļa pacientu bija C (43,8%) vai D (41,6%) genotips ar zemāku vai līdzīgu A un B genotipu biežumu (katrs 6,7%). Tikai 1 pacientam, kas tika randomizēts TDF grupā, sākumstāvoklī bija E genotips. Vispārīgi tenofovīra ārstēšanas atbildes reakcija bija līdzīga A, B, C un E genotipiem [48. nedēļā 75–100% pacientu sasniedza HBV DNS <400 kopijas/ml (69 SV/ml)] ar zemāku atbildes reakcijas līmeni pacientiem ar D genotipa infekciju (55%).

Dati par kaulu minerālvielu blīvumu (KMB) no GS-US-174-0144 pētījuma ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Kaulu minerālvielu blīvuma novērtējums sākotnēji un 48. nedēļā

	Sākotnēji		48. nedēļa	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Vidējais (SD) KMB Z rādītāja mugurkaula jostas daļai	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Vidējās (SD) izmaiņas KMB Z- rādītājā mugurkaula jostas daļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli	n/a	n/a	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Visa ķermeņa vidējais (SD) KMB Z rādītāja	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Visa ķermeņa vidējās (SD) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo KMB Z-rādītājua	n/a	n/a	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Mugurkaula jostas daļas KMB samazināšanās vismaz par 4% ^b	n/a	n/a	18,3% (11 pacienti)	6,9% (2 pacienti)
Visa ķermeņa KMB samazināšanās vismaz par 4%	n/a	n/a	6,7% (4 pacienti)	0%
Mugurkaula jostas daļas KMB vidējā % palielināšanās ^b	n/a	n/a	3,8%	7,6%
Visa ķermeņa KMB vidējā % palielināšanās	n/a	n/a	4,5%	8,9%

n/a = *not applicable* (nav piemērojams)

a KMB Z rādītāja vērtības pieejamas ierobežotai pacientu kopai ar saskaņotiem atsauces datiem

b Sekundārais drošuma mērķa kritērijs līdz 48. nedēļai

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt tenofovīra disoproksila pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar HIV un hronisku B hepatītu (informāciju par lietošanu pediatrikiem pacientiem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tenofovīra disoproksils ir ūdenī šķīstošas estera priekšzāles, kas *in vivo* tiek ātri pārvērstas par tenofovīru un formaldehīdu.

Tenofovīrs šūnā tiek pārvērst par tenofovīra monofosfātu un aktīvo vielu tenofovīra difosfātu.

Uzsūkšanās

Pēc perorālās tenofovīra disoproksila lietošanas ar HIV inficētiem pacientiem tenofovīra disoproksils ātri uzsūcas un tiek pārvērst par tenofovīru. Atkārtotu tenofovīra disoproksila devu lietošanas gadījumā ar HIV inficētiem pacientiem ēšanas laikā vidējie (%VK) tenofovīra C_{max} , AUC un C_{min} raksturlielumi bija attiecīgi 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml un 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksimālā tenofovīra koncentrācija serumā vērojama vienu stundu pēc lietošanas tukšā dūšā un divas stundas pēc lietošanas kopā ar uzturu. Tenofovīra perorālā bioloģiskā pieejamība no tenofovīra disoproksila pacientiem tukšā dūšā bija aptuveni 25%. Tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar ļoti treknu maltīti palielināja perorālo bioloģisko pieejamību, tenofovīra AUC palielinoties par aptuveni 40% un C_{max} par aptuveni 14%. Pēc pirmās tenofovīra disoproksila devas lietošanas paēdušiem pacientiem vidējais C_{max} serumā bija no 213 līdz 375 ng/ml. Taču tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar vieglu maltīti būtiski neietekmēja tenofovīra farmakokinētiku.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas noteikts, ka tenofovīra izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 800 ml/kg. Pēc perorālas tenofovīra disoproksila lietošanas tenofovīrs izplatās vairumā audos, augstāko koncentrāciju sasniedzot nierēs, aknās un zarnu saturā (preklīniskie pētījumi). *In vitro* tenofovīra saistīšanās ar plazmas vai seruma olbaltumiem bija attiecīgi mazāka nekā 0,7 un 7,2%, ja tenofovīra koncentrācija bija 0,01 - 25 µg/ml robežās.

Biotransformācija

In vitro pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disoproksils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti. Turklāt koncentrācijā, kas ir daudz augstāka (aptuveni 300 reižu) nekā *in vivo* novērotā, tenofovīrs nedomāc *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas šādas svarīgas cilvēka CYP450 izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 un CYP1A1/2). Tenofovīra disoproksils 100 µmol/l koncentrācijā neietekmēja nevienu no šīm CYP450 izoformām, izņemot CYP1A1/2, kad novēroja nelielu (6%), taču statistiski nozīmīgu CYP1A1/2 substrāta metabolisma pavājināšanos. Ņemot vērā šos datus, nav ticams, ka radīsies klīniski nozīmīga mijiedarbība starp tenofovīra disoproksilu un zālēm, ko metabolizē CYP450.

Eliminācija

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību, aptuveni 70 - 80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Noteikts, ka kopējais klīrenss ir aptuveni 230 ml/h/kg (aptuveni 300 ml/min). Noteikts, ka renālais klīrenss ir aptuveni 160 ml/h/kg (aptuveni 210 ml/min), kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa. Pēc perorālas lietošanas tenofovīra beigu pusperiods ir aptuveni 12 - 18 stundas.

Pētījumos novērtēti aktīvās tenofovīra tubulārās sekrēcijas veidošanās ceļi: ieplūšana proksimālo kanāliņū šūnās ar cilvēka organisko anjonu transportētājvielu (hOAT) 1 un 3, un izplūšana urīnā ar pret vairākiem medikamentiem rezistentu proteīnu 4 (MRP 4).

Linearitāte/nelinearitāte

Tenofovīra farmakokinētika nav atkarīga no tenofovīra disoproksila devas, kas ir 75 - 600 mg devas robežās, un to neietekmē atkārtota devu lietošana neatkarīgi no devas lieluma.

Vecums

Farmakokinētikas pētījumi nav veikti gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem).

Dzimums

Ierobežotais datu apjoms par tenofovīra farmakokinētiku sievietēm neliecina par nozīmīgu dzimuma ietekmi.

Etniskā piederība

Farmakokinētika dažādām etniskām grupām nav speciāli pētīta.

Pediatriskā populācija

HIV-1: tenofovīra farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā tika pētīta 8 ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 35 kg. Vidējais (\pm SD) C_{max} un AUC_{tau} bija attiecīgi $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ un $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Pusaudžiem novērotā tenofovīra iedarbība, iekšķīgi reizi dienā lietojot 245 mg tenofovīra disoprosila devu, bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušajiem, kuri vienu reizi dienā lietoja 245 mg tenofovīra disoprosila devu.

Hronisks B hepatīts: ar HBV inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) novērotā tenofovīra iedarbība līdzsvara koncentrācijā, iekšķīgi reizi dienā lietojot 245 mg tenofovīra disoprosila devu, bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušajiem, kuri vienu reizi dienā lietoja 245 mg tenofovīra disoprosila devu.

Tenofovīra iedarbība ar HBV inficētiem pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, kas iekšķīgi reizi dienā saņēma tenofovīra disoprosilu 6,5 mg/kg uz ķermeņa masas (tabletes vai granulas) līdz maksimālajai devai 245 mg, bija līdzīga iedarbībai, kāda tika sasniegta ar HIV-1 inficētiem pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, kas reizi dienā saņēma tenofovīra disoprosilu 6,5 mg/kg līdz maksimālajai devai 245 mg.

Farmakokinētikas pētījumi, lietojot tenofovīra disoprosila 245 mg tabletes, nav veikti bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem ar nieru darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Tenofovīra farmakokinētikas parametrus noteica pēc vienreizējas 245 mg tenofovīra disoprosila devas lietošanas ar 40 HIV un HBV neinficētiem pieaugušiem pacientiem, ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, izteikti atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (CL_{kr}) (normāla nieru darbība, ja CL_{kr} > 80 ml/min; viegli nieru darbības traucējumi: CL_{kr} = 50 - 79 ml/min; vidēji smagi nieru darbības traucējumi: CL_{kr} = 30 - 49 ml/min un smagi: CL_{kr} = 10 - 29 ml/min). Salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība, vidējā (%VK) tenofovīra iedarbība palielinājās no 2185 (12%) ng·h/ml pacientiem ar CL_{kr} > 80 ml/min līdz attiecīgi 3064 (30%) ng·h/ml, 6009 (42%) ng·h/ml un 15 985 (45%) ng·h/ml pacientiem ar viegļiem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Ievērojot devu lietošanas ieteikumus pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, palielināts devu lietošanas starplaiks, gaidāms, ka pacientiem ar traucētu nieru darbību būs augstāka maksimālā koncentrācija plazmā un zemāka C_{min} līmenis nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

Pacientiem ar nieru slimība beigu stadijā (NSBS) (CL_{kr} < 10 ml/min), kuriem nepieciešama hemodialīze, tenofovīra koncentrācija starp dialīzes seansiem 48 stundu laikā stipri paaugstinājās, sasniedzot 1 032 ng/ml vidējo C_{max} un 42 857 ng·h/ml vidējo AUC 0-48h.

Pieaugušiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min vai pacientiem, kuriem jau ir NSBS un nepieciešama dialīze, 245 mg tenofovīra disoprosila devu lietošanas starplaikus ieteicams pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tenofovīra farmakokinētika pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 10 ml/min, kuriem netiek veikta hemodialīze, un pacientiem ar NSBS, kuri tiek ārstēti ar peritoneālo vai citiem dialīzes veidiem, nav pētīta.

Tenofovīra disoproksila farmakokinētika nav pētīta pediatriem ar nieru darbības traucējumiem. Dati devas ieteikšanai nav pieejami (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ar HIV un HBV neinficētiem pieaugušiem pacientiem, kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi izteikti atbilstoši Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikācijai, ordinēja vienreizēju 245 mg tenofovīra disoproksila devu. Cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem cilvēkiem deva nav jāmaina. Vidējie (%VK) tenofovīra C_{max} un AUC_{0-∞} raksturlielumi veseliem cilvēkiem bija attiecīgi 223 (34,8%) ng/ml un 2 050 (50,8%) ng·h/ml salīdzinājumā ar 289 (46,0%) ng/ml un 2 310 (43,5%) ng·h/ml cilvēkiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 305 (24,8%) ng/ml un 2 740 (44,0%) ng·h/ml cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Intracelulārā farmakokinētika

Cilvēka perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAMŠ), kas nav proliferācijas stadijā, konstatēts, ka tenofovīra difosfāta pusperiods ir aptuveni 50 stundas, bet fitohemaglutinīna stimulētās PAMŠ pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos farmakoloģiskā drošuma pētījumos neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, izmantojot klīniski līdzvērtīgas vai lielākas devas un iedarbības ilgumu, iespējams klīniski nozīmīgas toksiskas izmaiņas tika novērotas nierēs, kaulos, kā arī novēroja fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts kaulu minerālvielu blīvums (KMB) (žurkām un suņiem). Toksisku ietekmi uz kauliem pieaugušām žurkām un suņiem novēroja pie iedarbības, kas ≥ 5 reizes pārsniedza iedarbību pediatrikās populācijas vai pieaugušiem pacientiem; toksisku ietekmi uz kauliem jauniešiem inficētiem pērtiķiem novēroja pie ļoti spēcīgas iedarbības pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem). Pētījumu rezultāti ar žurkām un pērtiķiem liecināja, ka pastāv ar vielu saistīta fosfāta uzsūkšanās samazināšanās zarnās ar iespējamu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi *in vitro* uzrādīja pozitīvus rezultātus peļu limfomas testā, nepārliecinošus rezultātus vienā no celmiem, kuri tika lietoti Eimsa testā, un vāji pozitīvus rezultātus UDS testā ar primāriem žurku hepatocītiem. Taču rezultāti bija negatīvi *in vivo* peles kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

Perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījumi ar žurkām un pelēm tikai atklāja nelielu divpadsmitpirkstu zarnas audzēju sastopamību pie ļoti augstām devām pelēm. Maz ticams, ka šie audzēji būtu attiecināmi uz cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

Vides riska izvērtējums (VRI)

Aktīvā viela tenofovīra disoproksila fosfāts un tā galvenie transformācijas produkti apkārtējā vidē nesadalās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons
Magnija stearāts

Apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Triacetīns
Indigokarmīna alumīnija laka

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc iepakojuma pirmās atvēršanas uzglabāšanas laiks ir 60 dienas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un drošības plombējumu (ar alumīnija plēvi).

Pudelē ir 30 apvalkotās tabletes un silikagēla mitruma absorbents (iepakots).

Pieejami šāda lieluma iepakojumi:

Ārējās kārbīņas, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm, un ārējās kārbīņas, kuras satur 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pudele ir atverama, piespiežot bērniem neatveramo vāciņu uz leju un griežot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Vācija

Šo zāļu drukātajā lietošanas instrukcijā ir jānorāda ražotāja, kas atbild par konkrētās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka ārsti, kas plāno izrakstīt/lietot Tenofovir disoproxil Zentiva pusaudžu vecuma pacientiem, tiek nodrošināti ar zāļu aprakstu un atbilstošu izglītojošu materiālu, kā aprakstīts tālāk.

- Izglītojošs materiāls ar HIV inficētiem pusaudžiem
- Izglītojošs materiāls ar HBV inficētiem pusaudžiem

Izglītojošajos materiālos ar HIV un HBV inficētiem pusaudžiem ir jāiekļauj tālāk minētā informācija.

- Pusaudžu vecuma pacientu ārstēšanai ir ieteicama multidisciplināra pieeja.
- Ar HIV un HBV inficētiem pacientiem ir paaugstināts nieru darbības traucējumu risks, kas saistīts ar tenofovīra disoprosilu saturošu zāļu, piemēram Tenofovir disoproxil Zentiva, lietošanu.
- Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana nav ieteicama pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.
- No Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaikus vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Ja no vienlaicīgas Tenofovir disoproxil Zentiva un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība saskaņā ar ieteikto shēmu.
- Pirms Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas uzsākšanas pacientiem ir jānosaka nieru darbības sākumpozīcijas rādītāji.
- Regulāras nieru darbības monitorēšanas nozīmība Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas laikā.
- Ieteiktā nieru darbības monitorēšanas shēma, ņemot vērā nieru darbības traucējuma riska papildu faktoru esamību vai neesamību.
- Ja fosfātu līmenis serumā ir apstiprināts < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) pusaudžu vecuma pacientiem, kas saņem tenofovīra disoprosilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas.
Ja ir aizdomas vai tiek konstatēti nieru bojājumi, jāiegūst nefrologa konsultācija, lai novērtētu Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas pārtraukšanu. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas pārtraukšanas iespēja.
- Tenofovir disoproxil Zentiva var izraisīt KMB samazināšanos. Šobrīd nav zināma Tenofovir disoproxil Zentiva radīto KMB izmaiņu ietekme uz ilgstošu kaulu veselību un lūzumu risku pusaudžu vecuma pacientiem nākotnē.
- Ja tiek konstatēti, vai rodas aizdomas par kaulu bojājumiem, jāsaņem endokrinologa un/vai nefrologa konsultācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles marķējums un ārējā kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg apvalkotās tabletes
Tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 245 mg tenofovīra disoproksila (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 60 dienu laikā. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Atvēršanas datums: [tikai ārējam iepakojumam]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1127/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [tikai ārējam iepakojumam]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: [tikai ārējam iepakojumam]
SN: [tikai ārējam iepakojumam]
NN: [tikai ārējam iepakojumam]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg apvalkotās tabletes Tenofovirum disoproxilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tenofovir disoproxil Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Tenofovir disoproxil Zentiva ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, kā visa informācija šajā lietošanas instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (šādā gadījumā „Jūs” vietā lasiet „Jūsu bērns”).

1. Kas ir Tenofovir disoproxil Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Tenofovir disoproxil Zentiva satur aktīvo vielu tenofovīra disoproksilu. Šī aktīvā viela ir pretretrovīrusu vai pretvīrusu zāles, ko lieto HIV vai HBV infekcijas (vai vienlaicīgi abu) ārstēšanai. Tenofovīrs ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors. Viela kopumā pazīstama kā NRTI un tā darbojas, traucējot enzīmu normālo darbību, kas ir nozīmīga vīrusu vairošanās procesā (HIV infekcijas gadījumā - reversās transkriptāzes, B hepatīta gadījumā - DNS polimerāzes). HIV infekcijas gadījumā Tenofovir disoproxil Zentiva vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai.

Tenofovir disoproxil Zentiva ir paredzēts HIV (cilvēka imūndeficīta vīruss) infekcijas ārstēšanai.

Tabletes ir piemērotas:

- **pieaugušajiem;**
- **pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuri iepriekš ir ārstēti** ar citām zālēm pret HIV, kuras vairs nav pilnībā efektīvas, jo attīstījusies rezistence vai tās izraisījušas blakusparādības.

Tenofovir disoproxil Zentiva tiek lietots arī hroniska B hepatīta, HBV (B hepatīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai. Tabletes ir piemērotas:

- **pieaugušajiem;**
- **pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem.**

Tas nozīmē, ka Jums nav jāslimo ar HIV, lai varētu lietot Tenofovir disoproxil Zentiva HBV ārstēšanai.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Tenofovir disoproxil Zentiva, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Jūs varat arī nodot HIV vai HBV vīrusus citiem cilvēkiem, tādēļ ir svarīgi ievērot piesardzību, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas

Nelietojiet Tenofovir disoproxil Zentiva šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret tenofovīru, tenofovīra disoproksila fosfātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet ārstu un nelietojiet Tenofovir disoproxil Zentiva.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Uzmanieties, lai neinficētu citus.** Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas. Tenofovir disoproxil Zentiva nemazina risku nodot HBV citiem dzimumkontakta veidā vai inficējoties ar asinīm. Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai no tā izvairītos.
- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums iepriekš bijusi nieru slimība vai analīzes liecina par nieru darbības problēmām.** Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot pusaudži ar esošiem nieru darbības traucējumiem. Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts var likt veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu nieru darbību. Ārstēšanas laikā Tenofovir disoproxil Zentiva var ietekmēt nieru darbību. Jūsu ārsts var likt veikt asins analīzes ārstēšanas laikā, lai kontrolētu nieru darbību. Ja esat pieaugušais, Jūsu ārsts var ieteikt lietot tabletes retāk. Nesamaziniet izrakstīto devu, ja vien ārsts nav tā noteicis.

Tenofovir disoproxil Zentiva parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt „Citas zāles un Tenofovir disoproxil Zentiva”). Ja no tā nav iespējams izvairīties, ārsts Jums kontrolēs nieru darbību reizi nedēļā.

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pieaugušiem pacientiem ar HIV, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, pastāstiet par to savam ārstam.

Kaulu problēmas (dažkārt izraisot lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

- **Lūdzu konsultējieties ar ārstu, ja Jums jau ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un iespējams nāvējošu aknu darbības komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanu. Ja Jums anamnēzē ir aknu slimība vai hroniska B hepatīta infekcija, ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību.
- **Pievērsiet uzmanību infekcijām.** Ja Jums ir progresējoša HIV infekcija (AIDS) un infekcijas slimība, sākot ārstēšanu ar Tenofovir disoproxil Zentiva, Jums var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi vai esošas infekcijas slimības simptomu pastiprināšanās. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju. Pievērsiet uzmanību iekaisuma vai infekcijas pazīmēm drīz pēc Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt iekaisuma vai infekcijas pazīmes, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk

organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

- **Ja esat vecāks par 65 gadiem, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Tenofovir disoproxil Zentiva nav pētīts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir parakstīts Tenofovir disoproxil Zentiva, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.

Bērni un pusaudži

Tenofovir disoproxil Zentiva ir piemērotas:

- **ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg un kuri iepriekš ir ārstēti** ar citām zālēm pret HIV, kuras vairs nav pilnībā efektīvas, jo attīstījusies rezistence vai tās izraisījušas blakusparādības;
- **ar HBV inficētiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva nav piemērotas šādām pacientu grupām:

- **ar HIV-1 neinficētiem bērniem** vecumā līdz 12 gadiem;
- **ar HBV neinficētiem bērniem** vecumā līdz 12 gadiem.

Devas skatīt 3. punktā „Kā lietot Tenofovir disoproxil Zentiva”.

Citas zāles un Tenofovir disoproxil Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

- **Nepārtrauciet pret-HIV zāļu lietošanu**, ko Jums izrakstījis ārsts, sākot lietot Tenofovir disoproxil Zentiva gadījumā, ja Jums vienlaicīgi ir HIV un HBV.
- **Nelietojiet Tenofovir disoproxil Zentiva**, ja Jūs jau lietojat citas zāles, kas satur tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu. Nelietojiet Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar zālēm, kas satur adefovīra dipivoksilu (zāles, ko lieto hroniska B hepatīta ārstēšanai).
- **Ir ļoti svarīgi informēt ārstu, ja Jūs lietojat citas zāles, kas var bojāt nieres.**

Tās ir:

- Aminoglikozīdi, pentamidīns vai vankomicīns (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
 - amfotericīns B (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
 - foskarnets, ganciklovīrs vai cidofovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
 - interleikīns-2 (vēža ārstēšanai);
 - adefovīra dipivoksils (HBV ārstēšanai);
 - takrolims (imūnsistēmas supresijai);
 - nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).
- **Citas didanozīnu saturošas zāles (HIV infekcijas ārstēšanai):** lietojot Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināties didanozīna līmenis asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Reti ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktācidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisīja nāvi, kad vienlaicīgi tika lietotas tenofovīra disoproksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.
 - **Svarīgi arī pastāstīt ārstam**, ja lietojat ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, ārstējot C hepatīta infekciju.

Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojiet Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar uzturu (piemēram, ar ēdienreizi vai uzkodām).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Jūs nedrīkstat lietot Tenofovir disoproxil Zentiva grūtniecības laikā**, pirms neesat to īpaši apspriedusi ar ārstu. Lai arī klīniskie dati par Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti, to parasti nelieto, ja vien nav absolūta nepieciešamība.
- **Ja Jums iestājas grūtniecība** vai Jūs plānojat grūtniecību, jautājiet savam ārstam par pretretrovīrusu terapijas iespējamo ieguvumu un risku Jums un Jūsu bērnam.
- **Ja Jūs esat lietojusi Tenofovir disoproxil Zentiva grūtniecības laikā**, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.
- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Tenofovir disoproxil Zentiva.** Tas ir tāpēc, ka šo zāļu aktīvā viela izdalās cilvēkam ar mātes pienu.
- Ja Jūs esat inficēta ar HIV vai HBV, nebarojiet bērnu ar krūti, lai izvairītos no vīrusa nokļūšanas bērna organismā ar mātes pienu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tenofovir disoproxil Zentiva var izraisīt reiboni. Ja Jums Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas laikā rodas reibonis, **nevadiet transportlīdzekli vai nebrauciet ar divriteni** un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Tenofovir disoproxil Zentiva satur laktozes monohidrātu

Tenofovir disoproxil Zentiva satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Tenofovir disoproxil Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

- **pieaugušie: 1 tablete katru dienu ēšanas laikā** (piemēram, ar ēdienreizi vai uzkodām);
- **pusaudži no 12 līdz 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 35 kg:** 1 tablete katru dienu ēšanas laikā (piemēram, ar ēdienreizi vai uzkodām).

Ja Jums ir īpašas grūtības ar norīšanu, Jūs varat ar karotes galu saberzt tableti. Tad sajauciet pulveri ar aptuveni 100 ml (pusglāze) ūdens, apelsīnu vai vīnogu sulas un nekavējoties izdzeriet.

- **Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu.** Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.
- **Ja Jūs esat pieaugušais un Jums ir nieru darbības traucējumi,** ārsts Jums var ieteikt lietot Tenofovir disoproxil Zentiva retāk.

- Ja Jums ir HBV, ārsts var Jums ieteikt veikt HIV testu, lai noskaidrotu, vai Jums nav HBV un HIV.

Skatīt norādījumus par citu pretretrovīrusu zāļu lietošanu to lietošanas instrukcijās.

Ja esat lietojis Tenofovir disoproxil Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Tenofovir disoproxil Zentiva tabletes, Jums var būt palielināts zāļu iespējamo blakusparādību risks (skatīt 4. punktu "*Iespējamās blakusparādības*"). Sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Tenofovir disoproxil Zentiva

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Tenofovir disoproxil Zentiva devu.

Ja esat izlaidis Tenofovir disoproxil Zentiva devu, noskaidrojiet, cik ilgs laiks ir pagājis no brīža, kad tā bija jālieto.

- **Ja ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas**, kopš paredzētā lietošanas laika, lietojiet to cik ātri vien iespējams, un nākamo plānoto devu lietojiet parastajā laikā.
- **Ja ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas**, kopš vajadzēja lietot devu, nelietojiet izlaisto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jums ir vemšana mazāk nekā 1 stundu pēc Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas, lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums vemšana ir bijusi vairāk nekā 1 stundu pēc Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete.

Ja pārtraucat lietot Tenofovir disoproxil Zentiva

Nepārtrauciet lietot Tenofovir disoproxil Zentiva, ja to nav licis ārsts. Pārtraucot ārstēšanu ar Tenofovir disoproxil Zentiva, var mazināties ārsta ieteiktās ārstēšanas efektivitāte.

Ja Jums ir B hepatīts vai HIV ar B hepatītu (vienlaicīga infekcija), ir ļoti svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Tenofovir disoproxil Zentiva ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Dažiem pacientiem bija asins analīžu rezultāti vai simptomi, kas liecināja, ka pēc Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas pārtraukšanas hepatīta gaita ir pasliktinājusies. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi ārstēšanu nav ieteicams pārtraukt, jo dažiem pacientiem tas var būt par iemeslu hepatīta saasinājumam.

- Pirms Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas pārtraukšanas jebkāda iemesla dēļ konsultējieties ar ārstu, īpaši tad, ja Jums rodas kādas blakusparādības vai Jums ir cita slimība.
- Nekavējoties informējiet ārstu par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.
- Pirms Tenofovir disoproxil Zentiva tablešu lietošanas atsākšanas sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties izstāstiet ārstam

Laktātacidoze (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir reta (var rasties līdz 1 no 1000 pacientiem), bet nopietna, blakusparādība, kas var beigties nāvējoši. Šādas blakusparādības var liecināt par laktātacidozi:

- dziļa, ātra elpošana;
- miegainība;
- slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā.

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt **laktātacidoze, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas iespējamās nopietnas blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir **retāk** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem):

- **sāpes vēderā**, ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- nieru kanāliņu šūnu bojājumi.

Turpmāk minētās blakusparādības ir **reti** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 pacientiem):

- nieru iekaisums, **liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes**;
- **pārmaiņas urīnā** un **sāpes mugurā**, ko izraisa nieru darbības problēmas, tostarp nieru darbības traucējumi;
- kaulu atmišķķēšanās (**ar kaulu sāpēm** un dažkārt izraisot lūzumus), kas var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājuma dēļ;
- **taukainas aknas.**

Ja Jums liekas, ka Jums varētu būt kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir **ļoti bieži** sastopamas (tās var rasties vismaz 1 no katriem 10 pacientiem):

- caureja,
- vemšana,
- slikta dūša,
- reibonis,
- izsitumi,
- vājuma sajūta.

Analīzēs var konstatēt arī:

- fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

Citas iespējamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir **bieži** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 10 pacientiem):

- galvassāpes,
- sāpes vēderā,
- nogurums,
- uzpūšanās sajūta,
- vēdera pūšanās.

Analīzēs var konstatēt arī:

- aknu darbības problēmas.

Turpmāk minētās blakusparādības ir **retāk** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem):

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai vājums.

Analīzēs var konstatēt arī:

- kālija pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- aizkuņģa dziedzera darbības problēmas.

Muskuļu sabrukums, kaulu atmišķķēšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpes, muskuļu vājums un kālija vai fosfātu pazemināšanās asinīs var būt saistīta ar nieru kanāliņu šūnu bojājumu.

Turpmāk minētās blakusparādības ir **reti** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 pacientiem):

- sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tenofovir disoproxil Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 60 dienu laikā. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tenofovir disoproxil Zentiva satur

- Aktīvā viela ir tenofovīrs. Katra tablete satur tenofovīra disoproksila fosfātu (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila).
- Citas sastāvdaļas ir:
- Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, magnija stearāts.
Apvalks: laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds, triacetīns, indigokarmīna alumīnija laka.

Tenofovir disoproxil Zentiva ārējais izskats un iepakojums

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg apvalkotās tabletes ir iegarenas gaišzilas apvalkotās tabletes, izmērs aptuveni 17,2 x 8,2 mm.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi:

Ārējā kartona kārbīņā viena pudele ar 30 apvalkotām tabletēm un 3 pudeles pa 30 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pudele ir atverama, piespiežot bērniem neatveramo vāciņu uz leju un griežot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam.

Katra pudele satur silikagēla mitruma absorbentu, kas jātur pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā tvertnē un to nedrīkst norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

Ši lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tenofovīra disoproksilu PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā didanozīna lietošanas samazināšanos kombinācijā ar tenofovīra disoproksilu, un tā kā kopš 2015. gada nav ziņots par laktātācidozes gadījumiem, kas saistīti ar šo zāļu vienlaicīgu lietošanu, tiek uzskatīts par lietderīgu izņemt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā minēto brīdinājumu aprakstu par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu un pilnībā izņemt tos no zāļu apraksta 4.8. apakšpunkta, vienlaikus pārskatot informāciju, kas pašlaik ir ietverta zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā.

Pamatojoties uz līdz šim uzkrātajiem datiem, lietojot tenofovīra disoproksilu B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas pārnesēšanas no mātes uz bērnu (MTCT) profilakses kontekstā, zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā ir pievienots paziņojums, lai sniegtu galvenos drošuma datus no trim pētījumiem, kuros šajā kontekstā novērtēts tenofovīra disoproksils.

Pamatojoties uz RAĪ atjauninātu kumulatīvu pārskatu par laktātācidozi, īpašu uzmanību pievēršot 55 jauniem gadījumiem, par kuriem ziņots kopš pēdējās 2014. gadā veiktās pārskatīšanas, *PRAC* iesaka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā pievienot paziņojumu, ņemot vērā gadījumu nopietnību (2 letāli iznākumi).

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tenofovīra disoproksilu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tenofovīra disoproksilu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.