

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread, 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 123 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 78 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 8,5 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 17 kg kuni < 22 kg ja kes on NRTI suhtes resistentsed või kellel esineb toksilisus, mis ei võimalda kasutada esmaavaliku ravimeid.

Viread'i valimine raviks varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi ravitaustal.

B-hepatiidi infektsioon

Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 17 kg kuni < 22 kg, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, s.t viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgeenenud seerumi ALAT sisaldus või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis ja/või kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

Annustamine

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Soovitav annus HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 17 kg kuni < 22 kg ja kes on võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette, on üks 123 mg tablet üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga.

Teavet Viread 163 mg ja 204 mg õhukese polümeerikattega tablettide kohta HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad vastavalt 22 kg kuni < 28 kg ja 28 kg kuni < 35 kg, vaadake ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Viread on saadaval ka 33 mg/g graanulitena kasutamiseks HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad < 17 kg või kes ei ole võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette. Vaadake Viread 33 mg/g graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

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

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga lastel

Optimaalne ravikestus on teadmata. Ravi lõpetamist võib kaaluda järgmiselt.

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

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Viread'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Viread'i annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Viread'i annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

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

Eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Vireadi-ravi 123 mg õhukese polümeerikattega tablettide katkestamisel samaaegse HIV-infektsiooni ja B-hepatiidi viirusega (HBV) patsientidel tuleb patsiente hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus HIV-1 infektsiooni või kroonilise B-hepatiidiga lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Viread'i 123 mg õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

B-hepatiit

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

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

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

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

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

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV või HBV infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

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

Arvestades tenofoviirdisoprosiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratud tenofoviirdisoprosiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

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

Tenofoviirdisoprosiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoprosiili manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

Tenofoviirdisoprosiili kasutamist ei ole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kes saavad ravimeid, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, milles osalevad transportvalgud – inimese orgaaniline

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

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

Maksahaigused

Maksaensüümid ei metaboliseeri tenofoviiri ega tenofoviirdisoproksiili. HIV-infektsioonita patsientidega, kellel esines erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustus, viidi läbi farmakokineetiline uuring. Märkimisväärsed farmakokineetilisi muutusi nendel patsientidel ei täheldatud (vt lõik 5.2).

Hepatiidi ägenemine

Ägenemised ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastaseravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiini kontsentratsiooni suurenemist ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirroosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

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

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

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

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. HIV suhtes resistentsuse tekkimise ohu tõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksadüsfunksiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või

lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärssem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse

esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Abiained

Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

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

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

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

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

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

Muud koostoimed

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

Tabel 1. Tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitut (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/ tenofoviirdisopoksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

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

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

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

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

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

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

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

Tenofoviirdisoproksiili tuleb võtta söögi ajal, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Vireadi saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata umbes ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvalnähud. Umbes 1% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

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

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

Kõrvaltoimete koonddtabel

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

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

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

neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisoproksiilravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

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

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

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

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

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

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

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

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpofosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,2} , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia

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

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

³ Selle kõrvaltoime esinemissagedust hinnati erinevatest tenofoviirdisoproksiili kliinilistest uuringutest HBV-infektsiooniga patsientidel saadud ohutusandmete põhjal. Vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Laktatsidoos

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

HIV-1

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist tekkinud hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

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

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

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

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0115), kus osales 106 kroonilise B-hepatiidiga noorukit vanuses 12 kuni < 18 aastat, keda raviti 72 nädalat 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 52) või platseeboga (n = 54), ja ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0144), kus osales 89 kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 60) või platseeboga (n = 29). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõigud 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

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

Teine/teised eripopulatsioon(id)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HIV-infektsiooniga ja samaaegse HBVga patsientidel esinesid pärast tenofoviirdisoproksiili võtmise lõpetamist hepatiidi kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Käsitlemine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

Andmed HIV kohta

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

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

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

kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, tekkis väiksem ravivastus ravile 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis arvestatuna kui viga) analüüsi põhjal oli ravi 48-l nädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144-l nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

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

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

Andmed HBV kohta

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

Resistentsus. Resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes seotud HBV mutatsioone ei ole avastatud (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). Rakupõhistel määramistel ilmnes HBV tüvedel, mis sisaldasid 14 resistentsusega lamivudiini ja telbivudiini suhtes seostatavaid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega entekaviiri suhtes seostatavaid tL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnes 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega adefoviiri suhtes seostatavaid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnes 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid metsikut tüüpi viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisoproksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg adefoviirdipivoksiilraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabelit 3).

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

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

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
Parameeter	245 mg tenofoviirdisoproksiil i n = 250	10 mg adefoviirdipivoksiil i n = 125	245 mg tenofoviirdisoproksiil i n = 176	10 mg adefoviirdipivoksiil i n = 90
Täielik ravivastus (%) ^a	71*	49	67*	12
Histoloogia Histoloogiline ravivastus (%) ^b	72	69	74	68

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
Parameeter	245 mg tenofoviirdisoproksiil i n = 250	10 mg adefoviirdipivoksiil i n = 125	245 mg tenofoviirdisoproksiil i n = 176	10 mg adefoviirdipivoksiil i n = 90
Mediaanne HBV DNA vähenemine algväärtusega võrreldes^c (log ₁₀ koopiat/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	76	77	68*	54
Seroloogia (%) HBeAg kadumine/ serokonversioon	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg kadumine/ serokonversioon	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-väärtus vs. adefoviirdipivoksiil $< 0,05$.

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

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

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

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

n/a = *Not applicable* (Ei kohaldat).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seostati avastamiskiirust madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102 – 91%, 56% ja uuringus GS-US-174-0103 – 69%, 9%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati esimest korda HbsAg-negatiivseks 240. nädala visiidiil ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HbsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidiil.

^l 48 nädalat kestnud toetluspime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

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

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

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

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

n/a = *Not applicable* (Ei kohaldata).

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

	Uuring 174-0103 (HbeAg-positiivsed)											
Parameeter ^a	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
Parameeter ^a	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HbsAg kadumine/ serokonversioon	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kogemused samaaegse HIV-infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

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

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

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomiseeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algväärtuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma versus 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemitulenusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) versus 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55%(29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispriirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) versus 60% (31/52) patsientidega, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,504). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

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

Uuring GS-US-174-0108 on randomiseeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili (n = 45), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili (n = 45) ja entekaviiri (n = 22) ohutust ja efektiivsust dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumikreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumifosfaaditase < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

serokonversioon. Viiel emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines HBsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st esines anti-HBs serokonversioon.

Kliiniline resistentsus

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

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

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

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

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

Lastel tehtud uuringus (GS-US-174-0144) paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks pimeuuringus tenofoviirdisoproksiili saanud patsientide HBV isolaatidega ravi ajal saadi 48. nädalal 9/10 patsiendilt, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiilile pimeuuringu tenofoviirdisoproksiililt (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1.

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

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiili või platseeboga, oli lüüsisamba lumbaarosa LMT keskmine T-skoor algväärtusega -1,004 ja -0,809, kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja platseebo gruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lüüsisamba lumbaalosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisopoksiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisopoksiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui >4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüüsisamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

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

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

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

Krooniline B-hepatiit. Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, kõrgenenud seerumi ALAT ($\geq 2 \times$ normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALATi taseme esinenud kõrgenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisopoksiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisopoksiili ravi mitte saanud, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (>6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisopoksiili mittesisaldava suukaudse HBV-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (> 16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88%-l (46/52) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 0%-l (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest saavutas

72. nädalaks normaliseerunud ALATi taseme versus 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidel (n = 20) ja nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidel (n = 32) (sh lamivudiini resistentsusega patsiendid) sarnane. 95% nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidest, 84% nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidest ja 83% lamivudiini resistentsusega patsientidest saavutasid 72. nädalaks HBV DNA < 400 koopiat/ml. Kolmekümne ühel 32st nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsiendil oli eelnev kogemus lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) immuunaktiivsetest (HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, seerumi ALAT >1,5 x normaalsetaseme ülempiiri) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest ja 0% (0/32) platseeborühmapatsientidest saavutanud HBV DNA < 400 koopiat/ml. 75%-l (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALATi tase 72. nädalaks versus 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 86,5%-l (45/52)tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 74,1%-l (40/54) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiilirühmas oli 192. nädalaks normaliseerunud ALATi tasemega patsientide osakaal 75,8% (25/33) ravi alguses HbeAg-positiivsete patsientide hulgas ja 100,0% (2 patsienti 2-st) ravi alguses HbeAg-negatiivsete patsientide hulgas. Nende patsientide osakaalud, kellel esines 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Uuringu GS-US-174-0115 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 8.

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

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil
Lülisamba lumbaar osa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 0,852	-0,23 0,893	-0,37 0,946	-0,44 (0,920)
Lülisamba lumbaar osa LMT Z- skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lülisamba lumbaarosa LMT vähemalt 6%-line vähene mine ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogu keha LMT vähemalt 6%-line vähene mine ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine suurene mine protsenti des	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Kogu keha LMT keskmine suurene mine protsenti des	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldata).

^a LMT Z-skoore ei ole kohandatud pikkuse ja kaalu kohta

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üs kord ööpäevas. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA >10⁵ koopiat/ml (~

4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT >1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest saavutas 48. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 15% (4/27) platseeborühmas. 25% (14/56) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest saavutasid 48. nädalaks HBeAg serokonversiooni. Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml).

Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisopoksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult 1-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisopoksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

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

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

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

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

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldada).

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

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viread'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Sugu

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

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23-l HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2...< 12 eluaastat

(vt allolevat tabelit 10). Tenofoviiri kontsentratsioon nendel lastel ja noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili või 6,5 mg/kg kehakaalu kohta tenofoviirdisoproksiili kuni maksimaalse annuseni 245 mg, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Tabel 10. Tenofoviiri keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised näitajad laste ja noorukite vanuserühmade järgi

Annus ja preparaat	245 mg õhukese polümeerikattega tablett 12...< 18 aastat (n = 8)	6,5 mg/kg graanulid 2...< 12 aastat (n = 23)
$C_{\max}$ (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC _{tau} (µg·h/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

Krooniline B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud HBV-infektsiooniga noorukite (12 kuni < 18 aastat) tasakaalukontsentratsiooni faasi ekspositsioon ja tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud patsientidel saavutatud tasakaalukontsentratsiooni faas ekspositsioon olid sarnased.

Tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta (tabletid või graanulid) kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HBV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ja tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HIV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ekspositsioonid olid sarnased.

Farmakokineetika uuringuid ei ole läbi viidud alla 2-aastastel lastel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV-infektsioonita, HBV-infektsioonita täiskasvanud patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus). Võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiini kliirens > 80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml väärtusteni vastavalt 3064 (30%) ng·h/ml neerufunktsiooni kerge, 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja 15985 (45%) ng·h/ml raske kahjustuse puhul.

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

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Intratsellulaarne farmakokineetika

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Keskkonnamisandmed

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kroskarmelloosnaatrium

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Eelželatiniseeritud tärklis

Tableti õhuke polümeerikate

Glütserooltriatsetaat (E1518)

Hüpromelloos (E464)

L'Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/004
EU/1/01/200/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread, 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 163 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 104 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 10,7 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 22 kg kuni < 28 kg ja kes on NRTI suhtes resistentsed või kellel esineb toksilisus, mis ei võimalda kasutada esmaavaliku ravimeid.

Viread'i valimine raviks varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi ravitaustal.

B-hepatiidi infektsioon

Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 22 kg kuni < 28 kg, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, s.t viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgeenenud seerumi ALAT sisaldus või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis ja/või kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

Annustamine

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Soovitav annus HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidiga lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 22 kg kuni < 28 kg ja kes on võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette, on üks 163 mg tablet üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga.

Teavet Viread 123 mg ja 204 mg õhukese polümeerikattega tablettide kohta HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad vastavalt 17 kg kuni < 22 kg ja 28 kg kuni < 35 kg, vaadake ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Viread on saadaval ka 33 mg/g graanulitena kasutamiseks HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad < 17 kg või kes ei ole võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette. Vaadake Viread 33 mg/g graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

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

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga lastel

Optimaalne ravikestus on teadmata. Ravi lõpetamist võib kaaluda järgmiselt.

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

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Viread'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Viread'i annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Viread'i annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

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

Eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Vireadi-ravi 163 mg õhukese polümeerikattega tablettide katkestamisel samaaegse HIV-infektsiooni ja B-hepatiidi viirusega (HBV) patsientidel tuleb patsiente hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Tenofoviirdisopoksiili ohutus ja efektiivsus HIV-1 infektsiooni või kroonilise B-hepatiidiga lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Viread'i 163 mg õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

B-hepatiit

Patsiente tuleb teavitada, et tenofoviirdisopoksiil ei ole tõestatud takistanud HBV ülekandumist teistele sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt tarvitama kohaseid ettevaatusabinõusid.

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

- Viread'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisopoksiili või tenofoviiralafenamiidi.
- Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.
- Tenofoviirdisopoksiili ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

HIV-patsientidel on kirjeldatud kõrget viroloogilise ebaõnnestumise astet ning resistentsuse ilmnemist, mõlemat varajases staadiumis, kui tenofoviirdisopoksiili kombineeriti ühekordse ööpäevase annusena nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

Tenofoviir eritub põhiliselt neerude kaudu. Kliinilises praktikas on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust, kreatiniini taseme tõusu, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

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

Arvestades tenofoviirdisoprosiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratud tenofoviirdisoprosiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist tenofoviirdisoprosiiliga on soovitatav kõikidel patsientidel hinnata neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfataas) ja jälgida ka neerufunktsiooni kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriskiga patsientidel, sealhulgas patsientidel tuleb neerufunktsiooni sagedamini jälgida.

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

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

Tenofoviirdisoprosiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoprosiili manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

Tenofoviirdisoprosiili kasutamist ei ole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kes saavad ravimeid, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, milles osalevad transportvalgud – inimese orgaaniline

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

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

Maksahaigused

Maksaensüümid ei metaboliseeri tenofoviiri ega tenofoviirdisoproksiili. HIV-infektsioonita patsientidega, kellel esines erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustus, viidi läbi farmakokineetiline uuring. Märkimisväärsed farmakokineetilisi muutusi nendel patsientidel ei täheldatud (vt lõik 5.2).

Hepatiidi ägenemine

Ägenemised ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastaseravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiini kontsentratsiooni suurenemist ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirroosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

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

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

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

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. HIV suhtes resistentsuse tekkimise ohu tõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksadüsfunksiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või

lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärssem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse

esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Abiained

Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

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

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

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

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

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

Muud koostoimed

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

Tabel 1. Tenofoviirdisopoksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisopoksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Tenofoviirdisopoksiili ja didanosiooni koos manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisopoksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforülitut (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisopoksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmetes testitud kombinatsioonides.
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisopoksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/ tenofoviirdisopoksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

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

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

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

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

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

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

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

Tenofoviirdisoproksiili tuleb võtta söögi ajal, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Vireadi saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata umbes ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvalnähud. Umbes 1% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

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

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

Kõrvaltoimete koondatabel

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

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

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

neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisoproksiilravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

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

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

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

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

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

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

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

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpofosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,2} , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia

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

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

³ Selle kõrvaltoime esinemissagedust hinnati erinevatest tenofoviirdisoproksiili kliinilistest uuringutest HBV-infektsiooniga patsientidel saadud ohutusandmete põhjal. Vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Laktatsidoos

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

HIV-1

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist tekkinud hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomeeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), kus osales 184 HIV-1 infektsiooniga last ja noorukit vanuses 2 kuni 18 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisopoksiili ($n = 93$) või platseebo/aktiivse võrdlusravimiga ($n = 91$) kombinatsioonis muude retroviiruse vastaste toimeainetega (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisopoksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõik 4.8 *Kõrvaltoimete koondtabel* ja 5.1).

Lastel ja noorukitel on teatatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel oli LMT Z-skoor, mis ilmnis tenofoviirdisopoksiili saavatel uuritavatel, väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot. HIV-1 infektsiooniga lastel oli LMT Z-skoor uuritavatel, kes läksid üle tenofoviirdisopoksiilile, väiksem kui uuritavatel, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini sisaldavat raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0115), kus osales 106 kroonilise B-hepatiidiga noorukit vanuses 12 kuni < 18 aastat, keda raviti 72 nädalat 245 mg tenofoviirdisopoksiili ($n = 52$) või platseeboga ($n = 54$), ja ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0144), kus osales 89 kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisopoksiili ($n = 60$) või platseeboga ($n = 29$). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisopoksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõigud 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

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

Teine/teised eripopulatsioon(id)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HIV-infektsiooniga ja samaaegse HBVga patsientidel esinesid pärast tenofoviirdisoproksiili võtmise lõpetamist hepatiidi kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Käsitlemine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

Andmed HIV kohta

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

Resistentsus. *In vitro* ja mõningatel patsientidel (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) on eristatud HIV-1 tüvesid, millel on vähenenud tundlikkus tenofoviiri suhtes ja millel on pöördtranskriptaasi K65R mutatsioon. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidel, kelle viiruse tüved sisaldavad K65R mutatsiooni (vt lõik 4.4). Lisaks sellele on

täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse tenofoviiri suhtes.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis arvestatuna kui viga) analüüsi põhjal oli ravi 48-l nädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144-l nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

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

K65R mutatsiooni esines veidi suuremal protsendil patsientidest tenofoviirdisoproksiili grupis kui aktiivse kontrolli grupis (2,7% *versus* 0,7%). Efavirens- või lamivudiiniresistentsus kas eelnes või

langes kokku K65R mutatsiooni tekkega kõigil juhtudel. 245 mg tenofoviirdisoproksiili saanute grupis oli kaheksal patsiendil HIV, mis ekspresseeris K65R, seitsmel patsiendil esines see ravi esimese 48 nädala jooksul ja ühel 96. nädalal. Kuni 144 nädalani ei täheldatud enam K65R tekkimist. Tenofoviirdisoproksiili grupis tekkis ühel patsiendil viiruses K70E asendus. Genotüübi- või fenotüübianalüüsist ei ilmnunud muid resistentsuse tekkemehhanisme tenofoviiri suhtes.

Andmed HBV kohta

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

Resistentsus. Resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes seotud HBV mutatsioone ei ole avastatud (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). Rakupõhistel määramistel ilmnes HBV tüvedel, mis sisaldasid 14 resistentsusega lamivudiini ja telbivudiini suhtes seostatavaid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega entekaviiri suhtes seostatavaid tL180M, rtT184G, rtS202G/L, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnes 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega adefoviiri suhtes seostatavaid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnes 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid metsikut tüüpi viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisoproksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrotilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg adefoviirdipivoksiilraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrotilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabelit 3).

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

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

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

* p-väärtus vs. adefoviirdipivoksiil < 0,05.

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

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

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

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

n/a = *Not Applicable* (Ei kohaldatav).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamise seostati avastamispiirist madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [$< 29 \text{ RÜ/ml}$] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102 – 91%, 56% ja uuringus GS-US-174-0103 – 69%, 9%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati esimest korda HBsAg-negatiivseks 240. nädala visiidiil ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HBsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidiil.

^l 48 nädalat kestnud toetluspäeva uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

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

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

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

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

n/a = *Not Applicable* (Ei kohaldata).

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

Parameeter ^a	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
Parameeter ^a	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg kadumine/ serokonversioon	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kogemused samaaegse HIV-infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

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

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

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomiseeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥ 1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algvaartuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma versus 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemitulenusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) versus 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55% (29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispiirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) versus 60% (31/52) patsientidega, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,504). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

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

Uuring GS-US-174-0108 on randomiseeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili (n = 45), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili (n = 45) ja entekaviiri (n = 22) ohutust ja efektiivsust dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumikreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumifosfaaditase < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

serokonversioon. Viiel emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines HBsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st esines anti-HBs serokonversioon.

Kliiniline resistentsus

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

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

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

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

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

Lastel tehtud uuringus (GS-US-174-0144) paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks pimeuuringus tenofoviirdisoproksiili saanud patsientide HBV isolaatidega ravi ajal saadi 48. nädalal 9/10 patsiendilt, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiilile pimeuuringu tenofoviirdisoproksiililt (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1.

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

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiili või platseeboga, oli lülisamba lumbaalosa LMT keskmine T-skoor algväärtusega -1,004 ja -0,809, kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja platseebo gruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lülisamba lumbaalosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisopoksiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisopoksiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui >4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lülisamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

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

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

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

Krooniline B-hepatiit. Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, kõrgeenenud seerumi ALAT (≥ 2 x normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALATi taseme esinenud kõrgeenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisopoksiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisopoksiili ravi mitte saanud, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (>6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisopoksiili mittesisaldava suukaudse HBV-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (> 16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88%-l (46/52) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 0%-l (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest saavutas

72. nädalaks normaliseerunud ALATi taseme versus 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidel (n = 20) ja nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidel (n = 32) (sh lamivudiini resistentsusega patsiendid) sarnane. 95% nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidest, 84% nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidest ja 83% lamivudiini resistentsusega patsientidest saavutasid 72. nädalaks HBV DNA < 400 koopiat/ml. Kolmekümne ühel 32st nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsiendil oli eelnev kogemus lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) immuunaktiivsetest (HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, seerumi ALAT >1,5 x normaalsetaseme ülempiiri) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest ja 0% (0/32) platseeborühmapatsientidest saavutanud HBV DNA < 400 koopiat/ml. 75%-l (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALATi tase 72. nädalaks versus 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat säilitati viroloogilisesupressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 86,5%-l (45/52) tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 74,1%-l (40/54) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiilirühmas oli 192. nädalaks normaliseerunud ALATi tasemega patsientide osakaal 75,8% (25/33) ravi alguses HbeAg-positiivsete patsientide hulgas ja 100,0% (2 patsienti 2-st) ravi alguses HbeAg-negatiivsete patsientide hulgas. Nende patsientide osakaalud, kellel esines 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Uuringu GS-US-174-0115 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 8.

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

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 0,852	-0,23 0,893	-0,37 0,946	-0,44 (0,920)
Lülisamba lumbaarosa LMT Z-skoori keskmise (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdisop roksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdisop roksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdisop roksiil
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lülisamba lumbaarosa LMT vähemalt 6%-line vähenemine ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogu keha LMT vähemalt 6%-line vähenemine ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Kogu keha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldata).

^a LMT Z-skoore ei ole kohandatud pikkuse ja kaalu kohta

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üs kord ööpäevas. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA >10⁵ koopiat/ml (~

4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest saavutas 48. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 15% (4/27) platseeborühmas. 25% (14/56) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest saavutasid 48. nädalaks HBeAg serokonversiooni.

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult 1-l tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisoproksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

Pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 48. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisoproksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm): 83,3%-l (50/60) tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravi (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm): 62,1%-l (18/29) PLB-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. ALAT taseme normaliseerumisega patsientide osakaal 192. nädalal tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli vastavalt 79,3% ja 59,3% (põhineb kesklabori kriteeriumidel). Nende patsientide protsendimäärad, kellel esines 192. nädalaks HBeAg serokonversiooni, olid tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas sarnased (vastavalt 33,9% ja 34,5%). 192. nädalal ei olnud ühelgi patsiendil kummaski ravirühmas esinenud HBeAg konversiooni. Tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli 192. nädalal säilinud ravivastuse määra tenofoviirdisoproksiilile kõikide genotüüpide A, B ja C puhul (80 kuni 100%). 192. nädalal täheldatakse endiselt väiksemat ravivastuse määra patsientide puhul, kellel on D genotüübi infektsioon (77%), kuid on toimunud paranemine võrreldes 48. nädala tulemustega (55%). Uuringu GS-US-174-0144 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 9.

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

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disoproksiil	PLB	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)

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

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldada).

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

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viread'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist HIV-infektsiooniga patsientidel imendub tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning muudetakse tenofoviiriks. HIV-infektsiooniga patsientidel andis tenofoviirdisoproksiili korduvate annuste manustamine koos toiduga keskmised (sulgudes hälbekoeffitsient) tenofoviir C_{max} , AUC ja C_{min} väärtused vastavalt 326 (36,6%) ng/ml,

3324 (41,2%) ng·h/ml ja 64,4 (39,4%) ng/ml. Tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub ühe tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga ning kahe tunni jooksul pärast manustamist koos toiduga. Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisopoksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%. Tenofoviirdisopoksiili manustamine suure rasvasisaldusega einega viis suukaudse biosaadavuse suurenemiseni koos tenofoviiri AUC suurenemisega ligikaudu 40% ja C_{max} suurenemisega ligikaudu 14%. Pärast tenofoviirdisopoksiili esimese annuse manustamist söönud patsientidel oli mediaanne C_{max} väärtus seerumis 213...375 ng/ml. Tenofoviirdisopoksiili manustamine koos kerge einega aga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiri farmakokineetikat.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Sugu

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

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

HIV-1. Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23-l HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2...< 12 eluaastat (vt allolevat tabelit 10). Tenofoviiri kontsentratsioon nendel lastel ja noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili või 6,5 mg/kg kehakaalu kohta tenofoviirdisopoksiili kuni maksimaalse annuseni 245 mg, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili.

Tabel 10. Tenofoviiri keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised näitajad laste ja noorukite vanuserühmade järgi

Annus ja preparaat	245 mg õhukese polümeerikattega tablett 12...< 18 aastat (n = 8)	6,5 mg/kg graanulid 2...< 12 aastat (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

Krooniline B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud HBV-infektsiooniga noorukite (12 kuni < 18 aastat) tasakaalukontsentratsiooni faasi ekspositsioon ja tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud patsientidel saavutatud tasakaalukontsentratsiooni faas ekspositsioon olid sarnased.

Tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta (tabletid või graanulid) kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HBV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ja tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HIV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ekspositsioonid olid sarnased.

Farmakokineetika uuringuid ei ole läbi viidud alla 2-aastastel lastel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV-infektsioonita, HBV-infektsioonita täiskasvanud patsientidele, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; $50\ldots79$ ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; $30\ldots49$ ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; $10\ldots29$ ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus). Võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiini kliirens > 80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml väärtusteni vastavalt 3064 (30%) ng·h/ml neerufunktsiooni kerge, 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja 15985 (45%) ng·h/ml raske kahjustuse puhul.

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

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Intratsellulaarne farmakokineetika

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Keskkonnariski hindamine

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kroskarmelloosnaatrium

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Eelželatiniseeritud tärklis

Tableti õhuke polümeerikate

Glütserooltriatsetaat (E1518)

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/006
EU/1/01/200/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread, 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 204 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 130 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmega 15,4 mm x 7,3 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „250“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 28 kg kuni < 35 kg ja kes on NRTI suhtes resistentsed või kellel esineb toksilisus, mis ei võimalda kasutada esmaavaliku ravimeid.

Viread'i valimine raviks varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi ravitaustal.

B-hepatiidi infektsioon

Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 28 kg kuni < 35 kg, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, s.t viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgeenenud seerumi ALAT sisaldus või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ja/või kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

Annustamine

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Soovitav annus HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad 28 kg kuni < 35 kg ja kes on võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette, on üks 204 mg tablet üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga.

Teavet Viread 123 mg ja 163 mg õhukese polümeerikattega tablettide kohta HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad vastavalt 17 kg kuni < 22 kg ja 22 kg kuni < 28 kg, vaadake ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Viread on saadaval ka 33 mg/g graanulitena kasutamiseks HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad < 17 kg või kes ei ole võimelised alla neelama õhukese polümeerikattega tablette. Vaadake Viread 33 mg/g graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

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

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga lastel

Optimaalne ravikestus on teadmata. Ravi lõpetamist võib kaaluda järgmiselt.

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

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Viread'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Viread'i annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Viread'i annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

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

Eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Vireadi-ravi 204 mg õhukese polümeerikattega tablettide katkestamisel samaaegse HIV-infektsiooni ja B-hepatiidi viirusega (HBV) patsientidel tuleb patsiente hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Tenofoviirdisopoksiili ohutus ja efektiivsus HIV-1 infektsiooniga lastel või kroonilise B-hepatiidiga vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Viread'i 204 mg õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

B-hepatiit

Patsiente tuleb teavitada, et tenofoviirdisopoksiil ei ole tõestatud takistanud HBV ülekandumist teistele sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt tarvitama kohaseid ettevaatusabinõusid.

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

- Viread'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisopoksiili või tenofoviiralafenamiidi.
- Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.
- Tenofoviirdisopoksiili ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

HIV-patsientidel on kirjeldatud kõrget viroloogilise ebaõnnestumise astet ning resistentsuse ilmnemist, mõlemat varajases staadiumis, kui tenofoviirdisopoksiili kombineeriti ühekordse ööpäevase annusena nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

Tenofoviir eritub põhiliselt neerude kaudu. Kliinilises praktikas on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust, kreatiniini taseme tõusu, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

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

Arvestades tenofoviirdisoprosiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratud tenofoviirdisoprosiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist tenofoviirdisoprosiiliga on soovitatav kõikidel patsientidel hinnata neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfataas) ja jälgida ka neerufunktsiooni kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriskiga patsientidel, sealhulgas patsientidel tuleb neerufunktsiooni sagedamini jälgida.

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

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

Tenofoviirdisoprosiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoprosiili manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

Tenofoviirdisoprosiili kasutamist ei ole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kes saavad ravimeid, mille sekretsioon toimub sama renaalse tee kaudu, milles osalevad transportvalgud – inimese orgaaniline

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Toime luudele

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

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

Maksahaigused

Maksaensüümid ei metaboliseeri tenofoviiri ega tenofoviirdisoproksiili. HIV-infektsioonita patsientidega, kellel esines erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustus, viidi läbi farmakokineetiline uuring. Märkimisväärsed farmakokineetilisi muutusi nendel patsientidel ei täheldatud (vt lõik 5.2).

Hepatiidi ägenemine

Ägenemised ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastaseravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiini kontsentratsiooni suurenemist ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirroosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

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

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

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

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. HIV suhtes resistentsuse tekkimise ohu tõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksadüsfunksiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või

lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

On ilmnenu, et tenofoviirdisopoksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiriga tõstab tenofoviiri plasmakontsentratsiooni, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisopoksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV raviskeemiga. Tenofoviirdisopoksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Ledipasviiri/sofosbuviri või sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri manustamisel samaaegselt tenofoviirdisopoksiiliga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir), tuleb arvestada võimaliku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisopoksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärssem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse

esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Abiained

Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisopoksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

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

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

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

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

Kuna takroliimus võib neerufunktsiooni kahjustada, on selle samaaegsel kasutamisel tenofoviirdisopoksiiliga soovitatav pidev jälgimine.

Muud koostoimed

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

Tabel 1. Tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitut (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissaagedust mitmetes testitud kombinatsioonides.
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

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

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

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

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiiri metaboliit.

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

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

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

Tenofoviirdisoproksiili tuleb võtta söögi ajal, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Vireadi saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata umbes ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvalnähud. Umbes 1% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

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

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

Kõrvaltoimete koondatabel

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

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

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

neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisoproksiilravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

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

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

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

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

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

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

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

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpfosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,2} , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia

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

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

³ Selle kõrvaltoime esinemissagedust hinnati erinevatest tenofoviirdisoproksiili kliinilistest uuringutest HBV-infektsiooniga patsientidel saadud ohutusandmete põhjal. Vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Laktatsidoos

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

HIV-1

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist tekkinud hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

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

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

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

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0115), kus osales 106 kroonilise B-hepatiidiga noorukit vanuses 12 kuni <18 aastat, keda raviti 72 nädalat 245 mg tenofoviirdisoproksiili ($n = 52$) või platseeboga ($n = 54$), ja ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0144), kus osales 89 kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni <12 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili ($n = 60$) või platseeboga ($n = 29$). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõigud 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

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

Teine/teised eripopulatsioon(id)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HIV-infektsiooniga ja samaaegse HBVga patsientidel esinesid pärast tenofoviirdisoproksiili võtmise lõpetamist hepatiidi kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Käsitlemine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

Andmed HIV kohta

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

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

Kliinilistes uuringutes hinnati varem ravitud patsientidel tenofoviirdisoproksiili 245 mg HIV-vastast toimet HIV-1 tüvede vastu, mis olid resistentsed nukleosiidi inhibiitorite suhtes. Tulemused näitavad, et patsientidel, kelle HIV sisaldas 3 või enamat tümüdiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas

kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, tekkis väiksem ravivastus ravile 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis arvestatuna kui viga) analüüsi põhjal oli ravi 48-l nädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144-l nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

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

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

Andmed HBV kohta

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

Resistentsus. Resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes seotud HBV mutatsioone ei ole avastatud (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). Rakupõhistel määramistel ilmnes HBV tüvedel, mis sisaldasid 14 resistentsusega lamivudiini ja telbivudiini suhtes seostatavaid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega entekaviiri suhtes seostatavaid tL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnes 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega adefoviiri suhtes seostatavaid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnes 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid metsikut tüüpi viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisopoksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg adefoviirdipivoksiilraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabelit 3).

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

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

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
Parameeter	245 mg tenofoviirdisopoksiili n = 250	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 125	245 mg tenofoviirdisopoksiili n = 176	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 90
Täielik ravivastus (%) ^a	71*	49	67*	12
Histoloogia Histoloogiline ravivastus (%) ^b	72	69	74	68

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
Parameeter	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 250	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 125	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 90
Mediaanne HBV DNA vähenemine algväärtusega võrreldes^c (log ₁₀ koopiat/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	76	77	68*	54
Seroloogia (%) HBeAg kadumine/ serokonversioon	n/a	n/a	22/21	18/18
HbsAg kadumine/ serokonversioon	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-väärtus vs. Adefoviirdipivoksiil <0,05.

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

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

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

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

n/a = *Not Applicable* (Ei kohaldatav).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seostati avastamispiirist madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102 – 91%, 56% ja uuringus GS-US-174-0103 – 69%, 9%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati esimest korda HBsAg-negatiivseks 240. nädala visiidiil ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HBsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidiil.

^l 48 nädalat kestnud toetluspime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

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

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

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

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

n/a = Not Applicable (Ei kohaldatav).

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

Parameeter ^a	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
Parameeter ^a	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg kadumine/ serokonversioon	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kogemused samaaegse HIV-infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

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

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

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomiseeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥ 1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algväärtuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma versus 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemitulenusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) versus 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55% (29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispriirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) versus 60% (31/52) patsientidega, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,504). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

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

Uuring GS-US-174-0108 on randomiseeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili (n = 45), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili (n = 45) ja entekaviiri (n = 22) ohutust ja efektiivsust dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumikreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumifosfaaditase < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

serokonversioon. Viiel emtritsitabiin pluss tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines HBsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st esines anti-HBs serokonversioon.

Kliiniline resistentsus

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

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

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

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

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

Lastel tehtud uuringus (GS-US-174-0144) paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks pimeuuringus tenofoviirdisoproksiili saanud patsientide HBV isolaatidega ravi ajal saadi 48. nädalal 9/10 patsiendilt, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisoproksiilile pimeuuringu tenofoviirdisoproksiililt (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisoproksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1.

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

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiili või platseeboga, oli lüüsisamba lumbaarosa LMT keskmine T-skoor algväärtusega -1,004 ja -0,809, kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja platseebo gruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lüüsisamba lumbaalosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisopoksiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisopoksiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui >4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüüsisamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

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

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

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

Krooniline B-hepatiit. Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, kõrgeenenud seerumi ALAT ($\geq 2 \times$ normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALATi taseme esinenud kõrgeenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisopoksiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisopoksiili ravi mitte saanud, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (>6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisopoksiili mittesisaldava suukaudse HBV-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (>16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88%-l (46/52) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 0%-l (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest saavutas

72. nädalaks normaliseerunud ALATi taseme versus 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidel (n = 20) ja nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidel (n = 32) (sh lamivudiini resistentsusega patsiendid) sarnane. 95% nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidest, 84% nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidest ja 83% lamivudiini resistentsusega patsientidest saavutasid 72. nädalaks HBV DNA < 400 koopiat/ml. Kolmekümne ühel 32st nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsiendil oli eelnev kogemus lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) immuunaktiivsetest (HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, seerumi ALAT >1,5 x normaalsetaseme ülempiiri) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest ja 0% (0/32) platseeborühmapatsientidest saavutanud HBV DNA < 400 koopiat/ml. 75%-l (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALATi tase 72. nädalaks versus 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat säilitati viroloogilisesupressioon neil, kes said topeltpimedes uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 86,5%-l (45/52) tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuringu topeltpimedes etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 74,1%-l (40/54) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiilirühmas oli 192. nädalaks normaliseerunud ALATi tasemega patsientide osakaal 75,8% (25/33) ravi alguses HbeAg-positiivsete patsientide hulgas ja 100,0% (2 patsienti 2-st) ravi alguses HbeAg-negatiivsete patsientide hulgas. Nende patsientide osakaalud, kellel esines 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Uuringu GS-US-174-0115 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 8.

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

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil	Tenofoviirdisopoksiil-tenofoviirdisopoksiil	PLB-tenofoviirdisopoksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lülisamba lumbaarosa LMT Z-skoori keskmise (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdisop roksiil- tenofoviirdisopr oksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdisop roksiil	PLB- tenofoviirdis oproksiil
Kogu keha LMT keskmin e (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogu keha LMT Z- skoori keskmin e (SD) muutus võrrelede s algnäitaj aga ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lülisam ba lumbaar osa LMT vähemal t 6%- line vähene mine ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogu keha LMT vähemal t 6%- line vähene mine ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lülisam ba lumbaar osa LMT keskmin e suurene mine protsenti des	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Kogu keha LMT keskmin e suurene mine protsenti des	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldata).

^a LMT Z-skoore ei ole kohandatud pikkuse ja kaalu kohta

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üs kord ööpäevas. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA >10⁵ koopiat/ml

(~ 4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest saavutas 48. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 15% (4/27) platseeborühmas. 25% (14/56) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest saavutasid 48. nädalaks HBeAg serokonversiooni.

Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisopoksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult 1-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisopoksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

Pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 48. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 83,3%-l (50/60) tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 62,1%-l (18/29) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. ALAT taseme normaliseerumisega patsientide osakaal 192. nädalal tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas oli vastavalt 79,3% ja 59,3% (põhineb kesklabori kriteeriumidel). Nende patsientide protsendimäärad, kellel esines 192. nädalaks HBeAg serokonversiooni, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 33,9% ja 34,5%). 192. nädalal ei olnud ühelgi patsiendil kummaski ravirühmas esinenud HBeAg konversiooni. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas oli 192. nädalal säilinud ravivastuse määr tenofoviirdisopoksiilile kõikide genotüüpide A, B ja C puhul (80 kuni 100%). 192. nädalal täheldatakse endiselt väiksemat ravivastuse määra patsientide puhul, kellel on D genotüübi infektsioon (77%), kuid on toimunud paranemine võrreldes 48. nädala tulemustega (55%). Uuringu GS-US-174-0144 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 9.

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

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

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldada).

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

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viread'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Sugu

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

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

HIV-1. Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23-l HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses

2...< 12 eluaastat (vt allolevat tabelit 10). Tenofoviiri kontsentratsioon nendel lastel ja noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili või 6,5 mg/kg kehakaalu kohta tenofoviirdisoproksiili kuni maksimaalse annuseni 245 mg, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Tabel 10. Tenofoviiri keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised näitajad laste ja noorukite vanuserühmade järgi

Annus ja preparaat	245 mg õhukese polümeerikattega tablett 12...< 18 aastat (n = 8)	6,5 mg/kg graanulid 2...< 12 aastat (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

Krooniline B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud HBV-infektsiooniga noorukite (12 kuni < 18 aastat) tasakaalukontsentratsiooni faasi ekspositsioon ja tenofoviirdisoproksiili 245 mg üks kord ööpäevas suukaudu saanud patsientidel saavutatud tasakaalukontsentratsiooni faas ekspositsioon olid sarnased.

Tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta (tabletid või graanulid) kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HBV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ja tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HIV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ekspositsioonid olid sarnased.

Farmakokineetika uuringuid ei ole läbi viidud alla 2-aastastel lastel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV-infektsioonita, HBV-infektsioonita täiskasvanud patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus). Võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiini kliirens >80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml väärtusteni vastavalt 3064 (30%) ng·h/ml neerufunktsiooni kerge, 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja 15985 (45%) ng·h/ml raske kahjustuse puhul.

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

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Intratsellulaarne farmakokineetika

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Keskkonnamõju hindamine

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kroskarmelloosnaatrium

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Eelželatiniseeritud tärklis

Tableti õhuke polümeerikate

Glütserooltriatsetaat (E1518)

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread, 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 156 mg laktoosi i (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helesinised mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 16,8 mm x 10,3 mm, mille ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja „4331“ ning teisele „300“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

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

Täiskasvanutel on Viread'i efektiivsus HIV-1 infektsiooni raviks tõestust leidnud ühes uuringus, kus osalesid eelnevalt ravimata patsiendid, kaasa arvatud suure viiruse hulgaga ($> 10\,000$ koopial/ml) patsiendid, ning uuringutes, kus Viread lisati stabiilsele baasravile (peamiselt kolmekomponentne ravi) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kellel esines ravi varane viroloogiline ebaõnnestumine ($< 10\,000$ koopial/ml, enamikel patsientidel < 5000 koopial/ml).

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

Viread'i valimine raviks varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi ravitaustal.

B-hepatiidi infektsioon

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

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud viiruse aktiivne replikatsioon, püsivalt kõrgeenenud seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus ja histoloogiliselt tõendatud aktiivne põletik ja/või fibroos (vt lõik 5.1);
- tõendatud lamivudiinresistentne B-hepatiidi viirus (vt lõigud 4.8 ja 5.1);
- dekompanseeritud maksahaigus (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

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

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, s.t viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgeenenud seerumi ALAT sisaldus või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ja/või kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

Annustamine

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg:

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

Viread on saadaval ka 33 mg/g graanulitena HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel või noorukitel, kellele tahkes vormis annustamine ei sobi.

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

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

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel ja noorukitel

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

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

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

Lapsed

Viread on saadaval ka graanulitena HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat ja vähendatud toimeannusega tablettidena HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat (vt lõik 5.1). Palun vaadake Viread'i 33 mg/g

graanulite ja Viread'i 123 mg, 163 mg ja 204 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Viread'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Viread'i annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Viread'i annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

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

Eripopulatsioonid

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Täiskasvanud

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

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

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

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

Patsientidel, kes ei ole suutelised võtma tenofoviirdisoproksiili granuleeritud kujul, võib kasutada 245 mg õhukese polümeerikattega tablette ning annuste intervalle pikendada järgmiselt. Tenofoviirdisoproksiili võib manustada 245 mg iga 48 tunni järel, lähtudes ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-negatiivsetel ja B-hepatiidi viirusega mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, s.h hemodialüüsi nõudev lõppstaadiumis neeruhaigus, kuid seda annust ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Patsientidel, kes ei ole suutelised võtma tenofoviirdisoproksiili granuleeritud kujul ja alternatiivse ravi puudumise korral, võib kasutada 245 mg polümeerikattega tablette ning annuste intervalle pikendada järgmiselt:

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

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

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

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Manustamisviis

Viread'i tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

Patsientidele, kellel on raskusi õhukese polümeerikattega tablettide neelamisel, on tenofoviirdisoproksiil saadaval graanulitena. Siiski, erandjuhtudel võib Viread'i 245 mg õhukese polümeerikattega tableti enne manustamist lahustada vähemalt 100 ml vees, apelsini- või viinamarjamahlas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

B-hepatiit

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

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

- Viread'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.
- Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

- Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

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

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

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

Tenofoviirdisoproksiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

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

manustamine soovitatav, ent kui see on vältimatu, tuleks neerufunktsiooni iga nädal kontrollida (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

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

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

Toime luudele

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

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

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

Arvestades tenofoviirdisopoksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisopoksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Neerufunktsiooni käsitlemine

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on ükskõik millisel tenofoviirdisopoksiili saaval lapsel ja noorukil kinnitatud andmeil < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Neerufunktsiooni häirete kahtluse või esinemise korral

on vajalik nefroloogi konsultatsioon, et kaaluda tenofoviirdisopoksiili ravi katkestamise vajadust. Tenofoviirdisopoksiiliga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

Kehtivad samad soovitusused mis täiskasvanutele (vt ülalt).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviirdisopoksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel (vt lõik 4.2). Neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel ei tohi tenofoviirdisopoksiili ravi alustada ning see tuleb katkestada lastel ja noorukitel, kellel kujuneb tenofoviirdisopoksiili ravi ajal välja neerufunktsiooni kahjustus.

Toime luudele

Viread võib põhjustada LMT vähenemist. LMT muutustega seotud tenofoviirdisopoksiili toimed luude pikaajalisele tervisele ning luumurru risk tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

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

Maksahaigused

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

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

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastase ravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiinitaseme tõusu ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirrosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

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

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

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

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. HIV suhtes resistentsuse tekkimise ohu tõttu võib tenofoviirdisopoksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksadüsfunksiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või

lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärssem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse

esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Eakad

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

Abiained

Viread'i 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

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

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

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

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

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

Muud koostoimed

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

Tabel 1. Tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmetes testitud kombinatsioonides.
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviiriin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviiriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

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

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

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

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

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

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

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

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

Tenofoviirdisoproksiili tuleb võtta söögi ajal, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Viread'i saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata umbes ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvalnähud. Umbes 1% tenofoviirdisoproksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

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

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

Kõrvaltoimete koondatabel

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

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

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

aastane neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisoproksiilravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

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

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

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

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

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

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

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

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpfosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
Sage:	peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit

Esinemissagedus	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,2} , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia
Sage:	väsimus

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

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

³ Selle kõrvaltoime esinemissagedust hinnati erinevatest tenofoviirdisoproksiili kliinilistest uuringutest HBV-infektsiooniga patsientidel saadud ohutusandmete põhjal. Vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 and B-hepatiit

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Laktatsidoos

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

HIV-1

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist tekkinud hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomeeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), kus osales 184 HIV-1 infektsiooniga last ja noorukit vanuses 2 kuni 18 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisopoksiili ($n = 93$) või platseebo/aktiivse võrdlusravimiga ($n = 91$) kombinatsioonis muude retroviiruse vastaste toimeainetega (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiiliga, vastasid neile, mida täheldati tenofoviirdisopoksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõik 4.8 *Kõrvaltoimete koondtabel* ja 5.1).

Lastel ja noorukitel on teatatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel oli LMT Z-skoor, mis ilmnis tenofoviirdisopoksiili saavatel uuritavatel, väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot. HIV-1 infektsiooniga lastel oli LMT Z-skoor uuritavatel, kes läksid üle tenofoviirdisopoksiilile, väiksem kui uuritavatel, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini sisaldavat raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Krooniline B-hepatiit

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

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

Teine/teised eripopulatsioon(id)

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisopoksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Vireadiga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirdisopoksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Käsitlemine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

Andmed HIV kohta

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

Resistentsus. *In vitro* ja mõningatel patsientidel (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) on eristatud HIV-1 tüvesid, millel on vähenenud tundlikkus tenofoviiri suhtes ja millel on pöördtranskriptaasi

K65R mutatsioon. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidel, kelle viiruse tüved sisaldavad K65R mutatsiooni (vt lõik 4.4). Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse tenofoviiri suhtes.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis arvestatuna kui viga) analüüsi põhjal oli ravi 48-l nädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144-l nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

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

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

Andmed HBV kohta

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisopoksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg adefoviirdipivoksiilraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabelit 3).

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

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

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

* p-väärtus adefoviirdipivoksiiliga võrreldes <0,05.

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

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

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

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

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

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seostati avastamiskiirust madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102 – 91%, 56% ja uuringus GS-US-174-0103 – 69%, 9%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati esimest korda HBsAg-negatiivseks 240. nädala visiidil ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HBsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidil.

^l 48 nädalat kestnud topeltipime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

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

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

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

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

n/a = not applicable (ei kohaldata).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kogemused samaaegse HIV infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

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

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

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomeeritud topeltpimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algvaartuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma *versus* 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemi tulemusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) *versus* 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55% (29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispiirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) *versus* 60% (31/52) patsientidega, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,504). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

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

Uuring GS-US-174-0108 on randomeeritud topeltpime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili (n = 45), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili (n = 45) ja entekaviiri (n = 22) ohutust ja efektiivsust dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniline resistentsus

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

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

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

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

Uuringus lastega (GS-US-174-0115) said algselt 52 patsienti (sealhulgas 6 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiini resistentsusmutatsioonid) pimeuuringus tenofoviirdisopoksiili kuni 72 nädalat ja seejärel viidi 51/52 patsienti üle avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilile (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma patsientidel, kellel oli HBV DNA >400 koopiat/ml 48. nädalal (n = 6), 72. nädalal (n = 5), 96. nädalal (n = 4), 144. nädalal (n = 2) ja 192. nädalal (n = 3). Viiekümne neljal patsiendil (sh 2 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiini resistentsusmutatsioonid) said algselt pimeuuringus 72 nädalat platseeboravi ja 52/54 patsienti jätkasid tenofoviirdisopoksiiliga (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma patsientidel, kellel oli HBV DNA >400 koopiat/ml 96. nädalal (n = 17), 144. nädalal (n = 7) ja 192. nädalal (n = 8). Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes.

Lastel tehtud uuringus (GS-US-174-0144) paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks pimeuuringus tenofoviirdisopoksiili saanud patsientide HBV isolaatidega ravi ajal saadi 48. nädalal 9/10 patsiendilt, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisopoksiilile pimeuuringu tenofoviirdisopoksiililt (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisopoksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1.

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

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiili või platseeboga, oli lüüsisamba lumbaarosa LMT keskmine T-skoor algväärtusega -1,004 ja -0,809, kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja platseebogruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lüüsisamba lumbaalosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisopoksiili grupis madalam kui platseebogrupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisopoksiili grupi noorukil ja ühel platseebogrupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui >4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüüsisamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

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

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

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

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

Pärast 72 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedes uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 86,5%-l (45/52) tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuringu topeltpimedes etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiiliravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 74,1%-l (40/54) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiilirühmas oli 192. nädalaks normaliseerunud ALATi tasemega patsientide osakaal 75,8% (25/33) ravi alguses HbeAg-positiivsete patsientide hulgas ja 100,0% (2 patsienti 2-st) ravi alguses HbeAg-negatiivsete patsientide hulgas. Nende patsientide osakaalud, kellel esines 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Uuringu GS-US-174-0115 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 8.

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

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil
Lülisamba lumbaalosa LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lülisamba lumbaalosa LMT vähemalt 6%-line vähenemine ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogu keha LMT vähemalt 6% vähenemine ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Kogu keha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Not Applicable (ei kohaldata)

^a LMT Z-skoore ei ole kohandatud pikkuse ja kaalu kohta

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üs kord ööpäevas. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA > 10⁵ koopiat/ml (~ 4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest saavutas 48. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 15% (4/27) platseeborühmas. 25% (14/56) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest saavutasid 48. nädalaks HBeAg serokonversiooni.

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-

positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisopoksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult 1-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisopoksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

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

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

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

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disopoksiil	PLB	Tenofoviir-disopoksiil-tenofoviir-disopoksiil	PLB-tenofoviir-disopoksiil	Tenofoviir-disopoksiil-tenofoviir-disopoksiil	PLB-tenofoviir-disopoksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lülisamba lumbaarosa LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disoproksiil	PLB	Tenofoviir-disoproksiil -tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil	Tenofoviir-disoproksiil -tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kogu keha LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Kogu keha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldata).

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

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viread'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

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

Jaotumine

Pärast veenisisest manustamist oli tenofoviiri püsikontsentratsiooni jaotusruumala ligikaudu 800 ml/kg. Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotub tenofoviir enamikesse kudedesse, suurim kontsentratsioon saavutatakse neerudes, maksas ja soolesisus (prekliinilised

uuringud). Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma- või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Vanus

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

Sugu

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

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

HIV-1. Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-1 HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg. Keskmise ($\pm$ SD) C_{max} ja AUC_{tau} on vastavalt $0,38 \pm 0,13$ µg/ml ja $3,39 \pm 1,22$ µg·h/ml. Tenofoviiri kontsentratsioon noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili.

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

Tenofoviirdisopoksiili ekspositsioon 6,5 mg/kg kehakaalu kohta (tabletid või graanulid) kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HBV-infektsiooniga lastel (2 kuni < 12 aastat) ja tenofoviirdisopoksiili ekspositsioon 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HIV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) olid sarnased.

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

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

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

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

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Intratsellulaarne farmakokineetika

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

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

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

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

Keskkonnariski hindamine (ERA)

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kroskarmelloosnaatrium

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Eelželatiniseeritud tärklis

Tableti õhuke polümeerikate

Glütserooltriatsetaat (E1518)

Hüpromelloos (E464)

Indigokarmiin (E132)

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread, 33 mg/g graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühes kulbis on üks gramm graanuleid, mis sisaldab 33 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks gramm graanuleid sisaldab 622 mg mannitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid.

Valged, peidetud maitsega, kaetud graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsioon

Viread 33 mg/g graanulid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega lastel vanuses 2 kuni < 6 aastat ja üle 6-aastastel, kes on NRTI suhtes resistentsed või kellel esineb toksilisus, mis ei võimalda kasutada esmavaliku ravimeid ja kellele tahkes vormis annustamine ei sobi.

Viread 33 mg/g graanulid on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega ka täiskasvanutel, kellele tahkes vormis annustamine ei sobi.

Täiskasvanutel on Viread'i efektiivsus HIV-1 infektsiooni raviks tõestust leidnud ühes uuringus, kus osalesid eelnevalt ravimata patsiendid, kaasa arvatud suure viiruse hulgaga (>100 000 koopial/ml) patsiendid, ning uuringutes, kus Viread lisati stabiilsele baasravile (peamiselt kolmekomponentne ravi) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kellel esines ravi varane viroloogiline ebaõnnestumine (< 10 000 koopial/ml, enamikel patsientidel < 5000 koopial/ml).

Viread'i valimine raviks varem retroviiruste vastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidele peab põhinema individuaalsel viiruse resistentsuse uuringul ja/või patsiendi ravitaustal.

B-hepatiidi infektsioon

Viread 33 mg/g graanulid on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellele tahkes vormis annustamine ei sobi ja kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud viiruse aktiivne replikatsioon, püsivalt kõrgeenenud seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus ja histoloogiliselt tõendatud aktiivne põletik ja/või fibroos (vt lõik 5.1);
- tõendatud lamivudiinresistentne B-hepatiidi viirus (vt lõigud 4.8 ja 5.1);
- dekompanseeritud maksahaigus (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Viread 33 mg/g graanulid on näidustatud ka kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kellele tahkes vormis annustamine ei sobi, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ja tõendatud immuunaktiivne haigus, s.t viiruse aktiivne replikatsioon ja püsivalt kõrgeenenud seerumi ALAT sisaldus või histoloogiliselt tõendatud mõõdukas kuni raske põletik ja/või fibroos. Enne ravi alustamist lastel vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ja/või kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

Annustamine

HIV-1 ja krooniline B-hepatiit

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg:

Soovitav Viread'i annus HIV või kroonilise B-hepatiidi raviks on 245 mg, mis vastab 7,5 kulbile graanulitele, üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga.

Viread on saadaval ka 245 mg õhukese polümeerikattega tablettidena HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes kaaluvad ≥ 35 kg.

Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat:

Soovitav annus on 6,5 mg tenofoviirdisoproksiili kehakaalu kilogrammi kohta üks kord ööpäevas, mis manustatakse koos toiduga. Vt tabelit 1.

Graanulite 6,5 mg/kg annuse kohta on vähe kliinilisi andmeid. Seetõttu tuleb efektiivsuse ja ohutuse näitajaid hoolikalt jälgida.

Tabel 1. Annustamine lastele vanuses 2 kuni < 12 aastat

Kehakaal (kg)	Üks kord ööpäevas Graanulitega kulpide arv	Koguannus (mg) tenofoviirdisoproksiili
10 kuni < 12	2	65
12 kuni < 14	2,5	82
14 kuni < 17	3	98
17 kuni < 19	3,5	114
19 kuni < 22	4	131
22 kuni < 24	4,5	147
24 kuni < 27	5	163
27 kuni < 29	5,5	180
29 kuni < 32	6	196
32 kuni < 34	6,5	212
34 kuni < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread on saadaval ka 123 mg, 163 mg, 204 mg õhukese polümeerikattega tablettidena kasutamiseks HIV-1 infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kes kaaluvad ≥ 17 ja < 35 kg ning kellele sobib ravimi tahkel kujul annustamine. Vaadake nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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

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

Ravikestus kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel ja lastel

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

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

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

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Viread'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Viread'i annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Viread'i annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Viread'i võtmist, tuleb võtta veel üks annus. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

Eripopulatsioonid

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Täiskasvanud

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) on vähe andmeid ning andmeid pikaajalise ohutuse kohta kerge neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 50–80 ml/min) patsientidele ei ole hinnatud. Seetõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel ainult sel juhul, kui leitakse, et ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, on soovitatav kohandada annust, kasutades tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanuleid.

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

Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmete alusel toetatakse kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel 245 mg tenofoviirdisoproksiili, mis vastab 7,5 kulbile graanulitele, manustamist üks kord ööpäevas.

Tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanulite igapäevaste annuste kohandamine on soovitatav mõõduka (kreatiniini kliirens 30-49 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, lähtudes ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-negatiivsetel ja B-hepatiidi viirusega mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, s.h hemodialüüsi nõudev lõppstaadiumis neeruhaigus. Farmakoloogiliste andmete modelleerimist ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Soovitatav on 132 mg (4 kulbitäit) tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanulite igapäevane manustamine.

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

Patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on 20-29 ml/min: Soovitatav on 65 mg (2 kulbitäit) tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanulite igapäevane manustamine.

Patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on 10-19 ml/min: Soovitatav on 33 mg (1 kulbitäis) tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanulite igapäevane manustamine.

Hemodialüüsi saavad patsiendid: 16,5 mg (0,5 kulbitäit) tenofoviirdisoproksiili 33 mg/g graanuleid võib manustada pärast iga 4-tunnise hemodialüüsi protseduuri lõppu.

Neid annuste korrigeerimisi ei ole kliiniliste uuringutega kinnitatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Lapsed ja noorukid

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Viread'i graanuleid tuleb mõõta kaasasoleva annustamiskulbiga. Ühes ääreni täidetud kulbis on 1 g graanuleid, mis sisaldab 33 mg tenofoviirdisoproksiili. Viread'i graanulid tuleb mahutis segada pehme toiduga, mis ei nõua mälumist, nt jogurti, õunapüree või imikutoiduga. Ühe ääreni täidetud kulbi graanulite segamiseks läheb vaja üks supilusikatäis (15 ml) pehmet toitu. Kogu segu tuleb kohe alla neelata. Viread'i graanuleid ei tohi segada vedelikega.

Viread'i tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

B-hepatiit

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

Kasutamine samaaegselt teiste ravimitega

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

Kolmekomponentne ravi nukleosiidide/nukleotiididega

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

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

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

Tenofoviirdisoproksiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

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

Tenofoviirdisopoksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on vähe andmeid. Seetõttu võib tenofoviirdisopoksiili kasutada ainult sel juhul, kui leitakse, et ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) tuleb kohandada igapäevast annust ja jälgida hoolikalt neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime luudele

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

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

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

Arvestades tenofoviirdisopoksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisopoksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Toime neerufunktsioonile

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Neerufunktsiooni käsitlemine

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

Koosmanustamine ja neerude toksilisuse oht

Kehtivad samad soovitused mis täiskasvanutele (vt ülalt).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviirdisopoksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel (vt lõik 4.2). Neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel ei tohi tenofoviirdisopoksiili ravi alustada ning see tuleb katkestada lastel ja noorukitel, kellel kujuneb tenofoviirdisopoksiili ravi ajal välja neerufunktsiooni kahjustus.

Toime luudele

Viread võib põhjustada LMT vähenemist. LMT muutustega seotud tenofoviirdisopoksiili toimed luude pikaajalisele tervisele ning luumurru risk tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

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

Maksahaigused

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

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

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal. Kroonilise B-hepatiidi spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedased ja neile on iseloomulik seerumi ALAT sisalduse mööduv tõus. Pärast viirusvastaseravi alustamist võib seerumi ALAT sisaldus mõnel patsiendil tõusta (vt lõik 4.8). Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT sisalduse tõusudega üldjuhul seerumi bilirubiinitaseme tõusu ega maksa dekompensatsiooni. Tsirroosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni oht suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ägenemine pärast ravi katkestamist. Hepatiidi ägenemisi on esinenud ka patsientidel, kes on B-hepatiidi ravi katkestanud. Ravijärgsed ägenemised on tavaliselt seotud HBV DNA taseme tõusuga ja enamik neist näib mööduvat iseenesest. Siiski on esinenud ka raskeid, sealhulgas surmaga lõppenud ägenemisi. Vähemalt 6 kuu jooksul pärast B-hepatiidi ravi katkestamist, peab korduvalt jälgima nii kliinilisi kui ka laboratoorseid maksafunktsiooni näitajaid. Vajaduse korral võib olla vajalik alustada

uuesti B-hepatiidi ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni.

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

Samaaegne C- või D-hepatiidi infektsioon. Tenofoviiri efektiivsuse kohta samaaegse C- või D-hepatiidi viiruse infektsiooniga patsientidel andmed puuduvad.

Samaaegne HIV-1 ja B-hepatiidi infektsioon. HIV suhtes resistentsuse tekkimise ohu tõttu võib tenofoviirdisoproksiili kasutada samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel ainult sobivas kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis. Olemasoleva maksadüsfunksiooniga patsientidel, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidi korral, esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui esineb maksahaiguse süvenemise tunnuseid, tuleb sellistel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Tuleb siiski märkida, et ALAT taseme tõus ravi ajal tenofoviiriga võib viidata HBV vähenemisele, vt eespool „Hepatiidi ägenemine“.

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

On ilmnunud, et tenofoviirdisoproksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga tõstab tenofoviiri plasmakontsentratsiooni, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV raviskeemiga. Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri manustamisel samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir), tuleb arvestada võimaliku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenid) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Eakad

Tenofoviirdisopoksiili kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel tenofoviirdisopoksiiliga.

Viread'i graanulid sisaldavad mannitooli, millel võib olla kerge lahtistav toime.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro saadud katsete tulemuste ja tenofoviiri teadaoleva eliminatsioonimehhanismi põhjal on võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimeteks tenofoviiri ja teiste ravimite vahel väike.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisopoksiili või tenofoviiralafenamiidi.

Viread'i ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

Tenofoviirdisopoksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

Kuna tenofoviir elimineerub eelkõige neerude kaudu, võib tenofoviirdisopoksiili samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel transportvalkude hOAT 1, hOAT 3 või MRP 4 kaudu eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir), suurendada tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

Tenofoviirdisopoksiili kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Sellised ravimid on näiteks aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

Kuna takroliimus võib neerufunktsiooni kahjustada, on selle samaaegsel kasutamisel tenofoviirdisopoksiiliga soovitatav pidev jälgimine.

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega (tõus on näidatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutusteta kui „↔“, kaks korda ööpäevas kui „b.i.d.“ ja üks kord ööpäevas kui „q.d.“).

Tabel 2. Tenofoviirdisoproksiili koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: Puudub oluline mõju lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir (300/100 b.i.d.)	Darunaviir: Puudub oluline mõju darunaviiri/ritonaviiri farmakokineetilistele parameetritele. Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategorია järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
NRTId		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmetes testitud kombinatsioonides.
Adefoviirdipivoksiil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).
Entekaviir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviirdisoproksiili samaaegsel manustamisel entekaviiriga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
C-hepatiidi viiruse vastased ravimid		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Tenofoviirdisopoksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisopoksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Tenofoviirdisopoksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisopoksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasviir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabine/ tenofovirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisopoksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisopoksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi (annus mg-des)	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: e/k GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: e/k Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri /voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

¹ Ledipasviiri/sofosbuviiriga samaaegsel manustamisel saadud andmed. Vaheldumisi manustamine (12 tunni vahedega) andis sarnased tulemused.

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

³ Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

Tenofoviirdisopoksiili samaaegsel manustamisel emtritsitabiini, lamivudiini, indinaviiri, efavirensi, nelfinaviiri, sakvinaviiri (ritonaviiriga võimendatud), metadooni, ribaviiri, rifampitsiini, takroliimuse ega hormonaalse kontratseptiivi norgestimaadi/etinüülöstradiooliga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Tenofoviirdisopoksiili tuleb võtta söögi ajal, kuna toit suurendab tenofoviiri biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et tenofoviirdisopoksiil ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Tenofoviirdisopoksiili kasutamist raseduse ajal võib kaaluda kui see on vajalik.

Kirjanduses on andmeid, et tenofoviirdisopoksiili ekspositsioon on raseduse kolmanda trimestri ajal vähendanud HBV ülekandumise riski emalt lapsele, juhul kui lisaks immuunglobuliini ja B-viirushepatiidi vaktsiini manustamisele lapsele antakse emale tenofoviirdisopoksiili.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus manustati kokku 327 kroonilise HBV-ga rasedale naisele alates 28. kuni 32. rasedusnädalast kuni 1 või 2 sünnitusjärgse kuuni kord ööpäevas tenofoviirdisopoksiili (245 mg); naisi ja nende lapsi jälgiti kuni 12 sünnitusjärgse kuu jooksul. Nendest andmetest ei ilmnenud viiteid ohutusega seotud riskidele.

Imetamine

Üldjuhul, kui vastsündinul on sündimisel B-hepatiidi ennetus asjakohaselt tehtud, võib B-hepatiidiga ema oma last imetada.

Tenofoviir eritub rinnapiima väga madalas kontsentratsioonis ja imikute kokkupuudet rinnapiima kaudu peetakse tähtsusetuks. Kuigi pikaajalisi andmeid on piiratud hulgal, ei ole rinnaga toidetud imikutel kõrvaltoimetest teatatud ja tenofoviirdisopoksiili kasutanud HBV-ga nakatunud emad võivad imetada.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Tenofoviirdisopoksiili toime kohta fertiilsusele on piiratud kliinilised andmed. Loomkatsed ei näita tenofoviirdisopoksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb siiski teavitada sellest, et ravi ajal tenofoviirdisopoksiiliga võib tekkida peeringlus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 ja B-hepatiit. Tenofoviirdisopoksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte

(sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Viread'i saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

HIV-1. Tenofoviirdisopoksiili kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega on kõrvaltoimete teket oodata umbes ühel kolmandikul patsientidest. Tavaliselt on need kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvalnähud. Umbes 1% tenofoviirdisopoksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidest katkestas ravi seedetrakti kõrvalnähtude tõttu.

B-hepatiit. Tenofoviirdisopoksiili kasutamisel on kõrvaltoimete teket oodata ligikaudu ühel neljandikul patsientidest; enamik kõrvaltoimetest on kerged. HBV-infektsiooniga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes esines tenofoviirdisopoksiili kasutamisel kõrvaltoimena kõige sagedamini iiveldus (5,4%).

Hepatiidi ägenemisi on esinenud nii ravi ajal kui ka patsientidel, kes on B-hepatiidi ravi katkestanud (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tenofoviirdisopoksiili kõrvaltoimete hindamine põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest kogemustest saadud ohutuse andmetel. Kõik kõrvaltoimed on esitatud tabelis 3.

HIV-1 kliinilised uuringud. HIV-1 kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel uuringul, kus osales 653 eelnevalt ravitud täiskasvanud patsienti, kes said raviks tenofoviirdisopoksiili (n = 443) või platseebot (n = 210) kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega 24 nädala vältel, ning samuti võrdleval kontrollrühmaga topeltpimeuuringul, kus 600 eelnevalt ravimata täiskasvanud patsienti said raviks tenofoviirdisopoksiili 245 mg (n = 299) või stavudiini (n = 301) kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga 144 nädala vältel.

B-hepatiidi kliinilised uuringud. HBV kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete hindamine põhineb peamiselt kahel võrdleval kontrollrühmaga topeltpimeuuringul, milles 641 kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsienti raviti 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga ööpäevas (n = 426) või 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ööpäevas (n = 215) 48 nädala jooksul. 384. nädalani jätkuva ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed vastasid tenofoviirdisopoksiili ohutusprofiilile. Pärast esialgset langust, mis oli peale esimest 4 ravinädalat ligikaudu -4,9 ml/min (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) või -3,9 ml/min/1,73 m² (neeruhaigusega seonduva toitumise muutmise [modification of diet in renal disease, MDRD] valemi alusel), oli igaaastane neerufunktsiooni langus võrreldes algväärtusega tenofoviirdisopoksiilravi saanud patsientidel -1,41 ml/min aastas (Cockcroft-Gault'i valemi alusel) ja -0,74 ml/min/1,73 m² (MDRD valemi alusel).

Dekompenseerunud maksahaigusega patsiendid. Tenofoviirdisopoksiili ohutusprofiili dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel hinnati aktiivset ravi saava kontrollrühmaga topeltpimeuuringus (GS-US-174-0108), milles täiskasvanud patsiente raviti tenofoviirdisopoksiiliga (n = 45) või emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiiliga (n = 45) või entekaviiriga (n = 22) 48 nädalat.

Tenofoviirdisopoksiili rühmas katkestas 7% patsientidest ravi kõrvaltoime tõttu; 9%-l patsientidest suurenes kinnitatud andmeil 48. nädalaks seerumi kreatiniinitase $\geq 0,5$ mg/dl või oli kinnitatud andmeil seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl; tenofoviiri sisaldava raviskeemiga ühendatud rühmade ja entekaviiri rühma vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Pärast 168 nädalat tekkis talumatus 16%-l (7/45) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest, 4%-l (2/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 14%-l (3/22) entekaviiri ravirühma patsientidest. 13%-l (6/45) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest, 13%-l (6/45) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 9%-l (2/22) entekaviiri ravirühma patsientidest leidis kinnitust seerumi kreatiniinitaseme tõus $\geq 0,5$ mg/dl või seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

168. nädalal oli dekompanseerunud maksahaigusega patsientidel suremusmäär tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 13% (6/45), emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 11% (5/45) ja entekaviiri ravirühmas 14% (3/22). Hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemismäär oli

tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 18% (8/45), emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühmas 7% (3/45) ja entekaviiri ravirühmas 9% (2/22).

Patsientidel, kellel oli CPT-skoori algväärtus kõrge, oli suurem tõsiste kõrvaltoimete tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Lamivudiinresistentse kroonilise B-hepatiidiga patsiendid. Randomeeritud topeltpimedas uuringus (GS-US-174-0121), kus 280 lamivudiinresistentset patsienti raviti 240 nädala jooksul tenofoviirdisopoksiiliga (n = 141) või emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiiliga (n = 139), tenofoviirdisopoksiilist tingitud uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Alljärgnevalt on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul esineb kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele raviga. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 3. Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel põhinevate tenofoviirdisopoksiiliga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Tenofoviirdisopoksiil
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpfosfateemia ¹
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ¹
Harv:	laktatsidoos
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	pearinglus
Sage:	peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:	maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1, 2} , müopaatia ¹
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	kreatiniinitaseme tõus, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ² , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia
Sage:	väsimus

¹ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Sellel ei loeta olevat selle haiguse puudumisel põhjuslikku seost tenofoviirdisopoksiiliga.

² See kõrvaltoime esines turustamisjärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud randomeeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ega tenofoviirdisopoksiili laiendatud kättesaadavusega programmis. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid tenofoviirdisopoksiili saavate patsientide koguarvul randomeeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja laiendatud kättesaadavusega programmis (n = 7319).

³ Selle kõrvaltoime esinemissagedust hinnati erinevatest tenofoviirdisopoksiili kliinilistest uuringutest HBV-infektsiooniga patsientidel saadud ohutusandmete põhjal. Vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

HIV-1 and B-hepatiit

Neerufunktsiooni kahjustus

Viread võib põhjustada neerufunktsiooni kahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8 *Ohutusprofiili kokkuvõte*). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

Laktatsidoos

Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiiliravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

HIV-1

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned a mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

B-hepatiit

Hepatiidi ägenemised ravi ajal

Uuringus varem nukleosiididega ravi mitte saanud tenofoviirdisoproksiiliga ravitud patsientidel esines 2,6%-l ravi ajal ALAT taseme tõusu >10 korda üle normaalse taseme ülempiiri ja >2 korda üle lähtetaseme. ALAT tase tõusis mediaanselt 8 nädala möödumisel ravi algusest, kadus ravi jätkamisel ja oli enamikul juhtudel seotud viiruse hulga vähenemisega $\geq 2 \log_{10}$ koopiat/ml-ni, mis tavaliselt tekkis enne või samal ajal ALAT taseme tõusuga. Ravi ajal on soovitatav perioodiliselt jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast HBV ravi katkestamist tekkinud hepatiidi ägenemise kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

Lapsed

HIV-1

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomeeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), kus osales 184 HIV-1 infektsiooniga last ja noorukit vanuses 2 kuni 18 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/aktiivse võrdlusravimiga (n = 91) kombinatsioonis muude retroviiruse vastaste toimeainetega (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel, kes said ravi tenofoviirdisoproksiiliga, vastasid neile, mida täheldati

tenofoviirdisopoksiili kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt lõik 4.8 *Kõrvaltoimete koondtabel* ja 5.1).

Lastel ja noorukitel on teatatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel oli LMT Z-skoor, mis ilmnes tenofoviirdisopoksiili saavatel uuritavatel, väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot. HIV-1 infektsiooniga lastel oli LMT Z-skoor uuritavatel, kes läksid üle tenofoviirdisopoksiilile, väiksem kui uuritavatel, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini sisaldavat raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Uuringus GS-US-104-0352 tenofoviirdisopoksiili saanud 89 lapsest (mediaanne tenofoviirdisopoksiili kasutusaeg 331 nädalat) katkestasid 8 patsienti (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisopoksiiliga. Seitsmel patsiendil jäi hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) väärtus 70 ja 90 ml/min/1,73 m² vahele. Nende hulgas esines 3 patsiendil kliiniliselt oluline hinnangulise GFR-i vähenemine, mis paranes pärast tenofoviirdisopoksiiliravi katkestamist.

Krooniline B-hepatiit

Kõrvaltoimete hindamine põhineb ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0115), kus osales 106 kroonilise B-hepatiidiga noorukit vanuses 12 kuni < 18 aastat, keda raviti 72 nädalat 245 mg tenofoviirdisopoksiili (n = 52) või platseeboga (n = 54) ja ühel randomeeritud uuringul (uuring GS-US-174-0144), kus osales 89 kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda raviti 48 nädalat tenofoviirdisopoksiili (n = 60) või platseeboga (n = 29). Tenofoviirdisopoksiiliga ravitud lastel esinenud kõrvaltoimed ühtisid kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega tenofoviirdisopoksiiliga ravitud täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

HBV-infektsiooniga lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat on täheldatud LMT vähenemist. LMT Z-skoor, mis ilmnes tenofoviirdisopoksiili saavatel uuritavatel, oli väiksem kui uuritavatel, kes said platseebot (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Teine/teised eripopulatsioon(id)

Eakad

Tenofoviirdisopoksiili kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel tenofoviirdisopoksiiliga (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisopoksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Viread'iga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirdisopoksiili ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.3) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi.

Käsitlemine

Tenofoviir on eemaldatav hemodialüüsi teel; tenofoviiri mediaanne hemodialüüsi kliirens on 134 ml/min. Ei ole teada, kas tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF07

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Tenofoviirdisoproksiilfumaraat on eelravim (*prodrug*) tenofoviirdisoproksiili fumaraatsool. Tenofoviirdisoproksiil imendub ja muudetakse aktiivseks toimeaineks tenofoviiriks, mis on nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoog. Seejärel muudetakse tenofoviir raku ensüümide poolt obligaatses ahelat katkestavaks aktiivseks metaboliidiks tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg on 10 tundi aktiveeritud ja 50 tundi inaktiivsetes perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-1 pöördtranskriptaasi ja HBV polümeraase, seondudes otseselt ja konkureerivalt loomuliku desoksüribonukleotiidsubstraadiga ning katkestades pärast DNA-ga liitumist DNA ahela. Tenofoviirdifosfaat on nõrk raku polümeraaside α , β ja γ inhibiitor. Kontsentratsioonides kuni 300 $\mu\text{mol/l}$ ei ole *in vitro* uuringutes tenofoviir näidanud toimet ka mitokondriaalse DNA sünteesile või piimhappe produktsioonile.

Andmed HIV kohta

HIV-vastane toime in vitro. Metsikut tüüpi laboratoorse tüve HIV-1_{IIIB} 50% inhibeerimiseks (EC_{50}) vajalik tenofoviiri kontsentratsioon on 1...6 $\mu\text{mol/l}$ lümfoidrakuliinides ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ primaarsete HIV-1 alatüüp B isolaatide vastu perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Tenofoviir on aktiivne ka HIV-1 alatüüpide A, C, D, E, F, G ja O vastu ning HIV_{BaL} vastu primaarsetes monotsüütides/makrofaagides. Tenofoviiril on *in vitro* aktiivsus HIV-2 vastu ($\text{EC}_{50} = 4,9 \mu\text{mol/l}$ MT-4 rakkudes).

Resistentsus. *In vitro* ja mõningatel patsientidel (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) on eristatud HIV-1 tüvesid, millel on vähenenud tundlikkus tenofoviiri suhtes ja millel on pöördtranskriptaasi K65R mutatsioon. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidel, kelle viiruse tüved sisaldavad K65R mutatsiooni (vt lõik 4.4). Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse tenofoviiri suhtes.

Kliinilistes uuringutes hinnati varem ravitud patsientidel tenofoviirdisoproksiili 245 mg HIV-vastast toimet HIV-1 tüvede vastu, mis olid resistentsed nukleosiidi inhibiitorite suhtes. Tulemused näitavad, et patsientidel, kelle HIV sisaldas 3 või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, tekkis väiksem ravivastus ravile 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tenofoviirdisoproksiili mõju eelnevalt ravitud ja eelnevalt ravimata HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel on näidatud vastavalt 48-nädalase ja 144-nädalase kestusega uuringutes.

Uuringus GS-99-907 said 550 eelnevalt ravitud täiskasvanud patsienti platseebot või 245 mg tenofoviirdisoproksiili 24 nädala vältel. Keskmine CD4 rakkude arvu algväärtus oli 427 raku/ mm^3 , keskmine plasma HIV-1 RNA taseme algväärtus oli 3,4 $\log_{10}$ koopiat/ml (78% patsientidest oli viiruse hulk < 5000 koopiat/ml) ja eelneva HIV-vastase ravi keskmine kestus oli 5,4 aastat. 253 patsiendi HIV isolaatide algväärtuse genotüübianalüüsist ilmnas, et 94% patsientidest olid nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud HIV-1 resistentsusmutatsioonid, 58% olid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid ja 48% mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioonid.

24ndal nädalal oli aeg-kaalutud keskmine muutus algväärtusest $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA tasemete osas (DAVG_{24}) vastavalt -0,03 $\log_{10}$ koopiat/ml platseebot saanud ja -0,61 $\log_{10}$ koopiat/ml 245 mg

tenofoviirdisoproksiili saanutel ($p < 0,0001$). Statistiliselt olulist erinevust 245 mg tenofoviirdisoproksiili kasuks täheldati aeg-kaalutud keskmise CD4 rakkude arvu muutuse osas algväärtusest 24ndal nädalal (DAVG₂₄) (+13 rakku/mm³ 245 mg tenofoviirdisoproksiili puhul *versus* – 11 rakku/mm³ platseebo korral, p -väärtus = 0,0008). Tenofoviirdisoproksiili viirusevastane toime püsis 48 nädala vältel (DAVG₄₈ oli -0,57 log₁₀ koopiat/ml; patsientide osakaal, kelle HIV-1 RNA tase oli alla 400 või 50 koopiat/ml vastavalt 41% ja 18%). Kaheksal (2%) patsiendil, kes said ravi 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga, tekkis K65R mutatsioon esimese 48 nädala jooksul.

144 nädalat kestnud aktiivset ravi saava kontrollrühmaga topeltpime uuring GS-99-903 hindas 245 mg tenofoviirdisoproksiili efektiivsust ja ohutust võrdluses stavudiiniga, kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt retroviiruste vastast ravi saanud. Keskmine CD4 rakkude arvu algväärtus oli 279 rakku/mm³, keskmine plasma HIV-1 RNA alg tase oli 4,91 log₁₀ koopiat/ml, 19% patsientidest esines sümptomaatiline HIV-infektsioon ja 18% AIDS. Patsiendid jaotati gruppidesse HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu algväärtuse järgi. 43% patsientidest oli esialgne viiruse hulk >100 000 koopiat/ml ja 39% oli CD4 rakkude arv < 200 rakku/ml.

Ravikavatsuse alusel tehtud (ITT, *intent to treat*) (puuduvad andmed ja vahetus retroviiruse vastases ravis arvestatuna kui viga) analüüsi põhjal oli ravi 48-l nädalal 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 80% ja 76% võrrelduna 84% ja 80% stavudiinigrupis. 144-l nädalal oli 245 mg tenofoviirdisoproksiili grupis patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase oli alla 400 koopiat/ml ja alla 50 koopiat/ml vastavalt 71% ja 68% võrrelduna 64% ja 63% stavudiinigrupis.

Ravi 48-l nädalal oli HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest sarnane mõlemas ravigrupis (-3,09 ja -3,09 log₁₀ koopiat/ml; +169 ja 167 rakku/mm³ vastavalt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini grupis). Ravi 144-l nädalal jäi keskmine muutus algväärtusest samaks mõlemas ravigrupis (-3,07 ja -3,03 log₁₀ koopiat/ml; +263 ja +283 rakku/mm³ vastavalt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja stavudiinigrupis). Ravivastust 245 mg tenofoviirdisoproksiilile täheldati olenemata HIV-1 RNA ja CD4 rakkude arvu algväärtusest.

K65R mutatsiooni esines veidi suuremal protsendil patsientidest tenofoviirdisoproksiili grupis kui aktiivse kontrolli grupis (2,7% *versus* 0,7%). Efavirens- või lamivudiiniresistentsus kas eelnes või langes kokku K65R mutatsiooni tekkega kõigil juhtudel. 245 mg tenofoviirdisoproksiili saanute grupis oli kaheksal patsiendil HIV, mis ekspresseeris K65R, seitsmel patsiendil esines see ravi esimese 48 nädala jooksul ja ühel 96. nädalal. Kuni 144 nädalani ei täheldatud enam K65R tekkimist. Tenofoviirdisoproksiili grupis tekkis ühel patsiendil viiruses K70E asendus. Genotüübi- või fenotüübianalüüsist ei ilmnunud muid resistentsuse tekkemehhanisme tenofoviiri suhtes.

Andmed HBV kohta

HBV-vastane toime in vitro. Tenofoviiri viirusevastast toimet *in vitro* HBV vastu hinnati HepG2 2.2.15 rakuliinis. Tenofoviiri EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,14...1,5 µmol ja CC₅₀ väärtused (50% tsütotoksiline kontsentratsioon) >100 µmol/l.

Resistentsus. Resistentsusega tenofoviirdisoproksiili suhtes seotud HBV mutatsioone ei ole avastatud (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). Rakupõhistel määramistel ilmnes HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega lamivudiini ja telbivudiini suhtes seostatavaid rtV173L, rtL180M ja rtM204I/V mutatsioone, 0,7...3,4-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega entekaviiri suhtes seostatavaid tL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ja rtM250V mutatsioone, ilmnes 0,6...6,9-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. HBV tüvedel, mis sisaldasid resistentsusega adefoviiri suhtes seostatavaid rtA181V ja rtN236T mutatsioone, ilmnes 2,9...10-kordne tundlikkus tenofoviiri suhtes, võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Mutatsiooni rtA181T sisaldavatel viirustel püsis tundlikkus tenofoviiri suhtes EC₅₀-väärtustega, mis olid metsikut tüüpi viirusega võrreldes 1,5-kordsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tenofoviirdisopoksiili efektiivsus kompenseeritud ja dekompanseerunud haiguse korral on tõestust leidnud viroloogiliste, biokeemiliste ja seroloogilistel ravivastuste põhjal, mis saadi HBeAg-positiivse ja HBeAg-negatiivse kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel. Ravitud patsientide hulka kuulusid varem ravimata, varem lamivudiini kasutanud, varem adefoviirdipivoksiili kasutanud ja ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili suhtes resistentsusmutatsioone omanud patsiendid. Ravi efektiivsust on tõestatud ka kompenseeritud patsientide histoloogiliste ravivastuste põhjal.

Kogemused kompenseeritud maksahaigusega patsientidega 48-l nädalal (uuringud GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103)

Allpool, tabelis 4, on esitatud kahe randomeeritud 3. faasi topeltpimeuuringu tulemused 48-nädalase ravi kohta, milles võrreldi kompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsientidel tenofoviirdisopoksiili kasutamist adefoviirdipivoksiiliga. Uuring GS-US-174-0103 viidi läbi 266 (randomeeritud ja ravitud) HBeAg-positiivse patsiendiga ja uuring GS-US-174-0102 viidi läbi 375 (randomeeritud ja ravitud) HBeAg-negatiivse ja HBeAb-positiivse patsiendiga.

Mõlemas uuringus oli tenofoviirdisopoksiil adefoviirdipivoksiilist oluliselt parem efektiivsuse esmase tulemusnäitaja täieliku ravivastuse suhtes (määratletud HBV DNA-tasemenä < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta). Ravis 245 mg tenofoviirdisopoksiiliga oli ka HBV DNA taseme < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal oluliselt suurem, võrreldes 10 mg adefoviirdipivoksiiliraviga. Mõlema raviga saadi 48. nädalaks histoloogilise ravivastuse (määratletud Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta) suhtes sarnased tulemused (vt allpool tabelit 4).

Uuringus GS-US-174-0103 oli patsientide osakaal, kellel normaliseerus ALAT tase ja saavutati HBsAg kadumine 48. nädalaks, tenofoviirdisopoksiili rühmas oluliselt suurem kui adefoviirdipivoksiili rühmas (vt allpool tabelit 4).

Tabel 4. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel patsientidel 48. nädalal

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg positiivsed)	
Parameeter	245 mg tenofoviirdisopoksiili n = 250	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 125	245 mg tenofoviirdisopoksiili n = 176	10 mg adefoviirdipivoksiili n = 90
Täielik ravivastus (%) ^a	71*	49	67*	12
Histoloogia				
Histoloogiline ravivastus (%) ^b	72	69	74	68
Mediaane HBV DNA vähenedmine algväärtusega võrreldes ^c (log ₁₀ koopiat/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	76	77	68*	54
Seroloogia (%) HBeAg kadumine/ serokonversioon	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg kadumine/ serokonversioon	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-väärtus adefoviirdipivoksiiliga võrreldes $< 0,05$.

^a Täielikku ravivastust määratletakse HBV DNA tasemena < 400 koopiat/ml ja Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemisena vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^b Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemine vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^c Mediaan HBV DNA vähenemine algväärtusega võrreldes näitab ainult HBV DNA algväärtuse ja määramise avastamispiiri vahet.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

n/a = *not applicable* (ei ole kohaldatav).

Tenofoviirdisoproksiili kasutamise seostati avastamispiirist madalama HBV DNA tasemega (< 169 koopiat/ml [$< 29 \text{ RÜ/ml}$] patsientide oluliselt suuremat osakaalu; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir), võrreldes vastavalt adefoviirdipivoksiili kasutamisega (uuringus GS-US-174-0102 – 91%, 56% ja uuringus GS-US-174-0103 – 69%, 9%).

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli uuringute GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 kokkuvõttes nukleosiididega varem ravitud ($n = 51$) ja nukleosiididega varem ravimata ($n = 375$) patsientidel ja algväärtustena normaalse ALAT tasemega ($n = 21$) ja ebanormaalse ALAT tasemega ($n = 405$) patsientidel võrreldav. 49 varem nukleosiididega ravitud 51 patsiendist oli kasutanud varem lamivudiini. Täielik ravivastus tekkis 73%-l varem nukleosiididega ravitud ja 69%-l varem nukleosiididega ravimata patsientidest; 90%-l varem nukleosiididega ravitud ja 88%-l varem nukleosiididega ravimata patsientidest saavutati HBV DNA supressioon < 400 koopiat/ml. Kõikidel patsientidel, kellel oli normaalne ALAT taseme algväärtus, ja 88%-l patsientidest, kellel oli ALAT taseme algväärtus ebanormaalne, saavutati HBV DNA supressioon < 400 koopiat/ml.

Kogemus pärast 48 nädalat uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103

Uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 läksid patsiendid pärast 48-nädalast topeltipimedat uuringut (kas 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga või 10 mg adefoviirdipivoksiiliga) ravi katkestamata tenofoviirdisoproksiilravi avatud uuringusse. Uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 jätkas uuringut 384. nädalani vastavalt 77% ja 61% patsientidest. 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal säilitati viiruse supressioon ning biokeemilised ja seroloogilised ravivastused jätkuva tenofoviirdisoproksiilraviga (vt allpool tabelleid 5 ja 6).

Tabel 5. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel patsientidel avatud uuringu ravi 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal

Parameeter ^a	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili $n = 250$						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile $n = 125$					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml ($< 69 \text{ RÜ/ml}$)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Seroloogia (%) HBeAg kadumine/ serokonversioon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg kadumine/ serokonversioon	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Põhineb pikaajalise hindamise (*Long Term Evaluation* = LTE) algoritmil (LTE analüüs) – nimetajasse on kaasatud nii need patsiendid, kes katkestasid ravi mis tahes ajal enne 384. nädalat seoses protokollis määratud tulemusnäitajaga, kui ka need patsiendid, kes tegid ravi läbi 384. nädalani.

^b 48 nädalat kestnud topeltipime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring.

^c 48 nädalat kestnud topeltipime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

^e 48 nädalat kestnud topeltipime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring.

^f 48 nädalat kestnud topeltipime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^g 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring.

^h 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

ⁱ 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^j 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^k Selle rühma üks patsientidest tunnistati esimest korda HBsAg-negatiivseks 240. nädala visiidi ja ta jätkas uuringus osalemist andmete sulgemise ajal. Siiski, uuritava HBsAg kadumist kinnitati lõplikult järgmisel visiidi.

^l 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

^m 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

ⁿ Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (v.a andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-tenofoviirdisoproksiil) põhjal.

^o 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring.

^p 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

n/a = not applicable (ei kohaldata).

Tabel 6. Efektiivsuse parameetrid kompenseeritud HBeAg-positiivsetel patsientidel avatud uuringu ravi 96., 144., 192., 240. 288. ja 384. nädalal

Parameeter ^a	Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)											
	245 mg tenofoviirdisoproksiili n = 176						Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90					
Nädal	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseeritud ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloogia (%)												
HBeAg kadumine/ serokonversioon	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg kadumine/ serokonversioon	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Põhineb pikaajalise hindamise (Long Term Evaluation = LTE) algoritmil (LTE analüüsil) – nimetajasse on kaasatud nii need patsiendid, kes katkestasid ravi mis tahes ajal enne 384. nädalat seoses protokollis määratletud tulemusnäitajaga, kui ka need patsiendid, kes tegid ravi läbi 384. nädalani.

^b 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring.

^c 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 48 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^d ALAT taseme normaliseerumise analüüsimiseks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult patsiendid, kelle ALAT taseme algväärtus oli üle normaalse taseme ülempiiri.

^e 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring.

^f 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 96 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^g Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (sh andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-ITT) põhjal.

^h 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring.

ⁱ 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 144 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^j 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^k 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^l Esitatud on kumulatiivsed protsentuaalsed näitajad Kaplan Meier analüüsi (v.a andmed, mis koguti pärast emtritsitabiini lisamist tenofoviirdisoproksiilile avatud uuringus) (KM-tenofoviirdisoproksiil) põhjal.

^m 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring.

ⁿ 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 240 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

^o 48 nädalat kestnud topeptime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring.

^p 48 nädalat kestnud topeptime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes 336 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

Algväärtuse ja 240. nädala maksa biopsia kõrvutatud andmed olid 240. nädalal saadaval 331 patsiendil uuringutes GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 jätkuvalt osalenud 489-st patsiendist (vt allolevat tabelit 7). 95%-l (225/237) ravieelse tsirroosita patsientidest ja 99%-l (93/94) ravieelse tsirroosiga patsientidest jäi seisund kas muutumatuks või toimus fibroosi paranemine (Ishaki fibroosiskoor). 94-st ravieelse tsirroosiga (Ishaki fibroosiskoor 5...6) patsiendist 26%-l (24) ei toimunud Ishaki fibroosiskooris muutusi ja 72%-l (68) regresseerus tsirroos 240. nädalaks vähemalt 2-punktise langusega Ishaki fibroosiskooris.

Tabel 7. Histoloogiline ravivastus (%) kompenseeritud HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel patsientidel 240. nädalal võrreldes algväärtusega

	Uuring 174-0102 (HBeAg-negatiivsed)		Uuring 174-0103 (HBeAg-positiivsed)	
	245 mg tenofoviir-disoproksiili n = 250 ^c	Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 125 ^d	245 mg tenofoviir-disoproksiili n = 176 ^c	Üleminek 10 mg adefoviirdipivoksiili ravilt 245 mg tenofoviirdisoproksiili ravile n = 90 ^d
Histoloogiline ravivastus ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Histoloogia analüüsiks kasutatud populatsiooni kuulusid ainult 240. nädalal saadaolevate maksa biopsia andmetega (puuduv = välja jäetud) patsiendid. Emtritsitabiini lisamisele järgnenud ravivastus jäeti välja (kokku 17 osalejat mõlemast uuringust).

^b Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori paranemine vähemalt 2 punkti võrra Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta.

^c 48 nädalat kestnud topelttime uuring tenofoviirdisoproksiiliga, millele järgnes kuni 192 nädalat kestnud avatud uuring.

^d 48 nädalat kestnud topelttime uuring adefoviirdipivoksiiliga, millele järgnes kuni 192 nädalat kestnud avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga.

Kogemused samaaegse HIV infektsiooniga, varem lamivudiini kasutanud patsientidega

Randomeeritud 48-nädalases kontrollrühmaga topelttimeuuringus 245 mg tenofoviirdisoproksiili kasutamisega täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegselt HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon ja keda oli varem ravitud lamivudiiniga (uuring ACTG 5127), olid tenofoviiri ravirühma randomeeritud patsientidel seerumi HBV DNA keskmised algväärtused 9,45 log₁₀ koopiat/ml (n = 27). Ravi tulemusena 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga muutus seerumi HBV DNA tase patsientidel, kelle kohta olid olemas 48-nädalase ravi andmed, algväärtusega võrreldes keskmiselt -5,74 log₁₀ koopiat/ml (n = 18). Peale selle oli 61%-l patsientidest 48. nädalaks ALAT tase normaalne.

Kogemused viiruse püsiva replikatsiooniga patsientidega (uuring GS-US-174-0106)

245 mg tenofoviirdisoproksiili või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja 200 mg emtritsitabiini kasutamise ohutust ja efektiivsust hinnati praegu randomeeritud topelttimeuuringus (uuring GS-US-174-0106) HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel, kelle vireemia püsis (HBV DNA ≥1000 koopiat/ml) ravi ajal 10 mg adefoviirdipivoksiiliga rohkem kui 24 nädalat. Algväärtuste fikseerimise ajal oli eelnevat lamivudiinravi saanud 57% patsientidest, kes randomiseeriti tenofoviirdisoproksiili ravirühma *versus* 60% patsientidest, kes randomiseeriti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravirühma. 24. nädalaks oli üldiselt tenofoviirdisoproksiili sisaldava raviskeemi tulemusena 66%-l (35/53) patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (< 69 RÜ/ml) *versus* 69% (36/52) patsientidest, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,672). Peale selle esines 55% (29/53) patsientidest, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga, avastamispiirist madalam HBV DNA tase (< 169 koopiat/ml [< 29 RÜ/ml]; see on Roche Cobas Taqman HBV määramisel kasutatav kvantifitseerimispiir) *versus* 60% (31/52) patsientidega, keda raviti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (p = 0,504). Ravirühmade vaheline võrdlus pärast 24. nädalat oli raskendatud, sest uuringu läbiviijatel oli võimalik ravi intensiivistada ning kasutada avatud uuringut emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Pikaajalised uuringud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi kasu ja ohu hindamiseks ainult HBV-nakkusega patsientidel jätkuvad.

Kogemused dekompenseerunud maksahaigusega patsientidega 48. nädalal (uuring GS-US-174-0108)

Uuring GS-US-174-0108 on randomeeritud topelttime uuring aktiivset ravi saava kontrollrühmaga, milles hinnatakse tenofoviirdisoproksiili (n = 45), emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili (n = 45) ja

entekaviiri (n = 22) ohutust ja efektiivsust dekompenseerunud maksahaigusega patsientidel. Tenofoviirdisopoksiili rühmas oli patsientide keskmine CPT-skoor 7,2, keskmine HBV DNA 5,8 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT algväärtus 61 Ü/l. 42% (19/45) patsientidest oli kasutanud lamivudiini varem vähemalt 6 kuud, 20% (9/45) patsientidest oli varem kasutanud adefoviirdipivoksiili ja 9 patsiendil 45st (20%) olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid. Ohutuse esmased kaastulemusnäitajad olid katkestamine kõrvaltoime tõttu ja kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl.

Patsientidest CPT-skooridega ≤ 9 saavutati 74%-l (29/39) tenofoviirdisopoksiili rühmas ja 94%-l (33/35) emtritsitabiini ja tenofoviirdisopoksiili ravirühmas pärast 48-nädalast ravi HBV DNA < 400 koopiat/ml.

Sellest uuringust tuletatud andmed on üldiselt liiga piiratud, et teha kindlaid järeldusi emtritsitabiini ja tenofoviirdisopoksiili koos kasutamise võrdlemiseks ainult tenofoviirdisopoksiili kasutamisega (vt allpool tabel 8).

Tabel 8: Dekompenseeritud patsientide ohutuse ja efektiivsuse parameetrid 48. nädalal

Parameeter	Uuring 174-0108		
	245 mg tenofoviirdisopoksiili (n = 45)	200 mg emtritsitabiin / 245 mg tenofoviirdisopoksiili (n = 45)	Entekaviir (0,5 mg või 1 mg) n = 22
Talumatus (uuringuravimi manustamise püsiv katkestamine ravist põhjustatud kõrvaltoime tõttu) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Kinnitust leidnud seerumi kreatiniinitaseme tõus ≥ 0,5 mg/dl algväärtusega võrreldes või kinnitust leidnud seerumi fosfaaditase < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 koopiat/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaalne ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
CPT algväärtuse vähenemine ≥ 2 punkti võrra n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
CPT-skoori algväärtuse keskmine muutus	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) skoori algväärtuse keskmine muutus	-1,8	-2,3	-2,6

^a Tenofoviiri sisaldavate raviskeemide ühendatud rühmade entekaviiri rühmaga võrdluse p-väärtus = 0,622.

^b Tenofoviiri sisaldavate raviskeemide ühendatud rühmade entekaviiri rühmaga võrdluse p-väärtus = 1,000.

Kogemus pärast 48 nädalat uuringus GS-US-174-0108

Mittelõpetajate/katkestajate = nurjumise analüüsi põhjal saavutas 50% (21/42) tenofoviirdisopoksiili saavatest uuritavatest, 76% (28/37) emtritsitabiini pluss tenofoviirdisopoksiili saavatest uuritavatest ja 52% (11/21) entekaviiri saavatest uuritavatest 168. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml.

Kogemused lamivudiinresistentsete HBV-ga patsientidega 240-l nädalal (uuring GS-US-174-0121)

Tenofoviirdisopoksiil 245 mg efektiivsust ja ohutust hinnati randomeeritud topeltpimedas uuringus (GS-US-174-0121) HbeAg-positiivsetel ja HbeAg-negatiivsetel (n = 280) kompenseeritud maksahaigusega, vireemiaga (HBV DNA ≥ 1000 RÜ/ml) ja genotüübiliselt tõendatud

lamivudiinresistentsusega (rtM204I/V +/- rtL180M) patsientidel. Ainult viiel patsiendil esines raviselset adefoviiriga seonduvaid resistentsusmutatsioone. Tenofoviirdisopoksiili ravirühma ja emtritsitabiin pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomiseeriti vastavalt 141 ja 139 täiskasvanud patsienti. Raviselised demograafilised tunnused olid mõlemas ravirühmas sarnased: enne ravi algust oli 52,5% patsientidest HbeAg-negatiivsed, 47,5% HbeAg-positiivsed, keskmine HBV DNA väärtus oli 6,5 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine ALAT 79 Ü/l.

Pärast 240 ravinädalat oli 117-l 141-st (83%) tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 51-l 79-st (65%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. Pärast 240 nädalat kestnud ravi emtritsitabiin pluss tenofoviirdisopoksiiliga, oli 115-l 139-st (83%) patsiendist HBV DNA < 400 koopiat/ml ja 59-l 83-st (71%) patsiendist normaliseerus ALAT tase. HbeAg-positiivsetest tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsientidest esines 16-l 65-st (25%) patsiendist HbeAg kadumine ja 8-l 65-st (12%) patsiendist tekkis 240. nädalaks anti-Hbe serokonversioon. HbeAg-positiivsetest emtritsitabiin pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsientidest esines 13-l 68-st (19%) patsiendist HbeAg kadumine ja 7-l 68-st (10%) patsiendist tekkis 240. nädalaks anti-Hbe serokonversioon. Kahel tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines 240. nädalaks HbsAg kadumine, kuid mitte anti-HBs serokonversioon. Viiel emtritsitabiin pluss tenofoviirdisopoksiili ravirühma randomeeritud patsiendil esines HbsAg kadumine, 2 patsiendil neist 5-st esines anti-HBs serokonversioon.

Kliiniline resistentsus

426 HbeAg-negatiivset (GS-US-174-0102, n = 250) ja HbeAg-positiivset (GS-US-174-0103, n = 176) patsienti, kes randomiseeriti algselt topeltpimedas uuringu tenofoviirdisopoksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisopoksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüüpsete muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisopoksiili monoteraapial HBV DNA >400 koopiat/ml nädalal 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) ja 384 (n = 2), näitasid, et mutatsioone seoses resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes ei esinenud.

215 HbeAg-negatiivset (GS-US-174-0102, n = 125) ja HbeAg-positiivset (GS-US-174-0103, n = 90) patsienti, kes randomiseeriti algselt topeltpimedas uuringu adefoviirdipivoksiili ravirühma ja viidi seejärel üle avatud uuringu tenofoviirdisopoksiili ravirühma, hinnati HBV polümeraasi genotüüpsete muutuste suhtes võrreldes algväärtusega. Genotüübihinnangud kõigil patsientidel, kellel oli tenofoviirdisopoksiili monoteraapial HBV DNA >400 koopiat/ml nädalal 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) ja 384 (n = 2), näitasid, et mutatsioone seoses resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes ei esinenud.

Uuringus GS-US-174-0108 said 45 patsienti (sealhulgas 9 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiini ja/või adefoviirdipivoksiili resistentsusmutatsioonid) tenofoviirdisopoksiili kuni 168 nädalat. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal saadi 6/8 patsiendilt, kellel oli HBV DNA >400 koopiat/ml 48. nädalal. Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes. Pärast 48. nädalat teostati 5-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma kuulunud uuritava genotüübi analüüs. Ühelgi uuritava ei leitud tenofoviirdisopoksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Uuringus GS-US-174-0121 said 141 raviselset lamivudiinresistentsete asendustega patsienti tenofoviirdisopoksiili kuni 240 nädalat. Kumulatiivselt esines 4 patsiendil vireemia episood (HBV DNA >400 koopiat/ml) viimases tenofoviirdisopoksiili ajapunktis. Neist 4-st saadi algväärtuste ja HBV-isolaatide ravimise võrdlemisel DNA-järjestuse andmed 2 patsiendilt. Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes.

Uuringus lastega (GS-US-174-0115) said algselt 52 patsienti (sealhulgas 6 patsienti, kellel olid ravi algul lamivudiini resistentsusmutatsioonid) pimeuuringus tenofoviirdisopoksiili kuni 72 nädalat ja seejärel viidi 51/52 patsienti üle avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilile (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma patsientidel, kellel oli HBV DNA >400 koopiat/ml 48. nädalal (n = 6), 72. nädalal (n = 5), 96. nädalal (n = 4), 144. nädalal (n = 2) ja 192. nädalal (n = 3). Viiekümne neljal patsiendil (sh 2 patsienti, kellel

olid ravi algul lamivudiini resistentsusmutatsioonid) said algset pimeuuringus 72 nädalat platseeboravi ja 52/54 patsienti jätkasid tenofoviirdisopoksiiliga (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm). Genotüüp määrati kõigil selle rühma patsientidel, kellel oli HBV DNA >400 koopiat/ml 96. nädalal (n = 17), 144. nädalal (n = 7) ja 192. nädalal (n = 8). Neis isolaatides ei leitud aminohapete asendusi, mis olid seotud resistentsusega tenofoviirdisopoksiili suhtes.

Lastel tehtud uuringus (GS-US-174-0144) paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks pimeuuringus tenofoviirdisopoksiili saanud patsientide HBV isolaatidega ravi ajal saadi 48. nädalal 9/10 patsiendilt, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. Paariti võetud genotüübiandmed algväärtuste võrdlemiseks HBV isolaatidega ravi ajal patsientidelt, kes viidi üle avatud uuringu tenofoviirdisopoksiilile pimeuuringu tenofoviirdisopoksiililt (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm) või platseebolt (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm) pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimeravi saadi 12/16 patsiendilt 96. nädalal, 4/6 patsiendilt 144. nädalal ja 4/4 patsiendilt 192. nädalal, kellel oli plasma HBV DNA > 400 koopiat/ml. 48., 96., 144. või 192. nädalal ei leitud nendes isolaatides tenofoviirdisopoksiili resistentsusega seotud aminohapete asendusi.

Lapsed

HIV-1.

Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87-t HIV-1 infektsiooniga eelnevalt ravitud noorukit vanuses 12...18 aastat 48 nädalat tenofoviirdisopoksiili (n = 45) või platseeboga (n = 42) kombinatsioonis optimeeritud baasravi skeemiga. Uuringu piirangute tõttu ei ületanud tenofoviirdisopoksiili efektiivsus 24. nädalal mõõdetud plasma HIV-1 RNA tasemete põhjal platseebot. Siiski eeldatakse efektiivsust noorukite populatsioonis, kus tuginetakse täiskasvanute andmete ekstrapoleerimisel ning võrdlevatel farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2).

Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiili või platseeboga, oli lüüsisamba lumbaarosa LMT keskmine T-skoor algväärtusega -1,004 ja -0,809, kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalal (topeltpimeuuringu lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja platseebo gruppides vastavalt -0,215 ja -0,165 lüüsisamba lumbaalosa LMT keskmises T-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogukeha LMT keskmises T-skooris. Keskmine LMT skoori tõus oli tenofoviirdisopoksiili grupis madalam kui platseebo grupis. 48. nädalaks täheldati kuuel tenofoviirdisopoksiili grupi noorukil ja ühel platseebo grupi noorukil märkimisväärset LMT vähenemist (määratletud kui >4% vähenemine). 28-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid vastavalt -0,341 lüüsisamba lumbaalosas ja -0,458 kogu kehas.

Uuringus GS-US-104-0352 randomiseeriti stavudiini või zidovudiini sisaldavate raviskeemide suhtes stabiilse viroloogilise supressiooniga 97 eelnevalt ravitud patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat kas stavudiini või zidovudiini asendamisele tenofoviirdisopoksiiliga (n = 48) või algse raviskeemiga jätkamisele (n = 49) 48 nädalaks. 48. nädalal oli 83%-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsiendil ja 92%-l stavudiini või zidovudiini ravirühma patsiendil HIV-1 RNA sisaldus < 400 koopiat/ml. Nende patsientide osakaalu erinevust, kellel säilis 48. nädalal sisaldus < 400 koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem katkestamiste arv tenofoviirdisopoksiili ravirühmas. Pärast puuduvate andmete välja jätmist oli 91%-l tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsiendil ja 94%-l stavudiini või zidovudiini ravirühma patsiendil HIV-1 RNA sisaldus 48. nädalal < 400 koopiat/ml.

Lastel ja noorukitel on teatatud LMT vähenemisest. Patsientidel, kes said ravi tenofoviirdisopoksiiliga või stavudiini või zidovudiiniga, oli lüüsisamba lumbaalosa LMT keskmine T-skoor algväärtusena vastavalt -1,034 ja -0,498 ning kogukeha LMT keskmine T-skoor -0,471 ja -0,386. Keskmised muutused 48. nädalal (randomiseerimisfaasi lõpp) olid tenofoviirdisopoksiili ja stavudiini või zidovudiini gruppides vastavalt 0,032 ja 0,087 lüüsisamba lumbaalosa LMT Z-skooris ning -0,184 ja -0,027 kogukeha LMT Z-skooris. Keskmine lüüsisamba lumbaalosa luumassi suurenemine oli 48. nädalal tenofoviirdisopoksiili grupis väiksem kui stavudiini või zidovudiini grupis. Kogukeha luumassi suurenemine oli tenofoviirdisopoksiili grupis väiksem kui stavudiini või zidovudiini grupis. 48. nädalal täheldati ühel tenofoviirdisopoksiili grupi uuritaval ja mitte ühelgi stavudiini või zidovudiini grupi uuritaval märkimisväärset (>4%) lüüsisamba lumbaalosa LMT vähenemist. 64-l patsiendil, keda raviti 96 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga, langesid LMT Z-skoorid

vastavalt -0,012 lülisamba lumbaalosas ja -0,338 kogu kehas. LMT Z-skoore ei kohandatud pikkuse ja kaalu kohta.

Uuringus GS-US-104-0352 katkestas tenofoviirdisopoksiili saavast 89st lapsest 8 last (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritava (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili kasutusaja mediaan oli 331 nädalat).

Krooniline B-hepatiit. Uuringus GS-US-174-0115 raviti 106 HbeAg-negatiivset ja HbeAg-positiivset kroonilise HBV-infektsiooniga [HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, kõrgeenenud seerumi ALAT ($\geq 2 \times$ normaalse taseme ülempiiri) või seerumi ALATi taseme esinenud kõrgeenemine viimase 24 kuu jooksul haigusloos] patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisopoksiili 245 mg (n = 52) või platseeboga (n = 54) 72 nädala jooksul. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisopoksiili ravi mitte saanud, kuid neid võis olla eelnevalt ravitud interferoonipõhiste raviskeemidega (>6 kuud enne skriinimist) või mis tahes muu tenofoviirdisopoksiili mittesisaldava suukaudse HVB-vastase nukleosiid-/nukleotiidraviga (>16 nädalat enne skriinimist). 72. nädalaks oli kokku 88%-l (46/52) tenofoviirdisopoksiili ravirühma patsientidest ja 0%-l (0/54) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml. 74% (26/35) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest saavutas 72. nädalaks normaliseerunud ALATi taseme *versus* 31% (13/42) platseeborühmas. Ravivastus tenofoviirdisopoksiilile oli nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidel (n = 20) ja nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidel (n = 32) (sh lamivudiini resistentsusega patsiendid) sarnane. 95% nukleosiid/nukleotiidravi varem mittesaanud patsientidest, 84% nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsientidest ja 83% lamivudiini resistentsusega patsientidest saavutasid 72. nädalaks HBV DNA < 400 koopiat/ml. Kolmekümne ühel 32st nukleosiid/nukleotiidravi varem saanud patsiendil oli eelnev kogemus lamivudiiniga. 72. nädalaks oli 96% (27/28) immuunaktiivsetest (HBV DNA $\geq 10^5$ koopiat/ml, seerumi ALAT >1,5 x normaalse taseme ülempiiri) tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest ja 0% (0/32) platseeborühma patsientidest saavutanud HVB DNA < 400 koopiat/ml. 75%-l (21/28) immuunaktiivsetest tenofoviirdisopoksiiliravi rühma patsientidest normaliseerus ALATi tase 72. nädalaks *versus* 34% (11/32) platseeborühmas.

Pärast 72 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisopoksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 72. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisopoksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühm): 86,5%-l (45/52) tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisopoksiili ravi (PLB-tenofoviirdisopoksiili rühm): 74,1%-l (40/54) PLB-tenofoviirdisopoksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. Tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas oli 192. nädalaks normaliseerunud ALATi tasemega patsientide osakaal 75,8% (25/33) ravi alguses HbeAg-positiivsete patsientide hulgas ja 100,0% (2 patsienti 2-st) ravi alguses HbeAg-negatiivsete patsientide hulgas. Nende patsientide osakaalud, kellel esines 192. nädalaks anti-HBe serokonversioon, olid tenofoviirdisopoksiili-tenofoviirdisopoksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisopoksiili rühmas sarnased (vastavalt 37,5% ja 41,7%).

Uuringu GS-US-174-0115 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Luu mineraalse tiheduse hindamine ravi alguses, 72. ja 192. nädalal

	Algnäitaja		72. nädal		192. nädal	
	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil	Tenofoviirdiso proksiil- tenofoviirdiso proksiil	PLB- tenofoviirdiso proksiil
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lülisamba lumbaalosa LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Kogukeha LMT keskmine (SD) Z-skoor ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Kogukeha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lülisamba lumbaalosa LMT vähemalt 6%-line vähenemine ^b	NA	NA	1,9% (1 patsient)	0%	3,8% (2 patsienti)	3,7% (2 patsienti)
Kogukeha LMT vähemalt 6% vähenemine ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 patsient)
Lülisamba lumbaalosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Kogukeha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Not Applicable (ei kohaldata)

^a LMT Z-skoore ei ole kohandatud pikkuse ja kaalu kohta

^b Ohutuse esmane tulemusnäitaja 72. nädalaks

Uuringus GS-US-174-0144 raviti 48 nädala jooksul 89 HBeAg-negatiivset ja -positiivset kroonilise B-hepatiidiga patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat tenofoviirdisoproksiiliga 6,5 mg/kg maksimaalses annuses 245 mg (n = 60) või platseeboga (n = 29) üs kord ööpäevas. Patsiendid pidid olema varem tenofoviirdisoproksiili ravi mitte saanud ja neil pidi skriinimisel olema HBV DNA > 10⁵ koopiat/ml (~ 4,2 log₁₀ RÜ/ml) ja ALAT > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri (ULN). 48. nädalaks oli 77%-l (46/60) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 7%-l (2/29) platseeborühma patsientidest HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). 66% (38/58) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest saavutas 48. nädalaks normaliseerunud ALAT taseme versus 15% (4/27) platseeborühmas. 25%

(14/56) tenofoviirdisoproksiili ravirühma patsientidest ja 24% (7/29) platseeborühma patsientidest saavutasid 48. nädalaks HBeAg serokonversiooni.

Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli varem ravimata ja varem ravitud patsientidel võrreldav ning 76%-l (38/50) varem ravimata patsientidest ja 80%-l (8/10) varem ravitud patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Ravivastus tenofoviirdisoproksiilile oli samuti sarnane enne ravi HBeAg-negatiivsetel ja HBeAg-positiivsetel ning 77%-l (43/56) HBeAg-positiivsetest ja 75,0%-l (3/4) HBeAg-negatiivsetest patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). HBV genotüüpide jaotumine oli enne ravi tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja platseeborühmas sarnane. Enamikul patsientidest oli kas C genotüüp (43,8%) või D (41,6%) ning vähem ja sarnase esinemissagedusega A ja B genotüüp (mõlemat 6,7%). Ainult 1-l tenofoviirdisoproksiili ravirühma randomeeritud patsiendil oli enne ravi E genotüüp. Üldiselt olid tenofoviirdisoproksiili ravivastused A, B, C ja E genotüüpidel sarnased [75 kuni 100%-l patsientidest saavutati 48. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml)], kuid D genotüübi infektsiooniga patsientide ravivastused olid madalamad (55%).

Pärast vähemalt 48 nädalat kestnud pimendatud randomeeritud ravi võisid kõik patsiendid üle minna avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravile kuni 192. nädalani. Pärast 48. nädalat säilitati viroloogiline supressioon neil, kes said topeltpimedas uuringus tenofoviirdisoproksiili, millele järgnes avatud uuring tenofoviirdisoproksiiliga (tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühm): 83,3%-l (50/60) tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml (69 RÜ/ml). Uuringu topeltpimedas etapis platseebot saanud patsientide hulgas suurenes patsientide osakaal, kelle HBV DNA oli < 400 koopiat/ml, järsult pärast seda, kui nad hakkasid saama avatud uuringus tenofoviirdisoproksiilravi (PLB-tenofoviirdisoproksiili rühm): 62,1%-l (18/29) PLB-tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidest oli 192. nädalal HBV DNA < 400 koopiat/ml. ALAT taseme normaliseerumisega patsientide osakaal 192. nädalal tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli vastavalt 79,3% ja 59,3% (põhineb kesklabori kriteeriumidel). Nende patsientide protsendimäärad, kellel esines 192. nädalaks HBeAg serokonversiooni, olid tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas ja PLB-tenofoviirdisoproksiili rühmas sarnased (vastavalt 33,9% ja 34,5%). 192. nädalal ei olnud ühelgi patsiendil kummaski ravirühmas esinenud HBeAg konversiooni. Tenofoviirdisoproksiili-tenofoviirdisoproksiili rühmas oli 192. nädalal säilinud ravivastuse määra tenofoviirdisoproksiilile kõikide genotüüpide A, B ja C puhul (80 kuni 100%). 192. nädalal täheldatakse endiselt väiksemat ravivastuse määra patsientide puhul, kellel on D genotüübi infektsioon (77%), kuid on toimunud paranemine võrreldes 48. nädala tulemustega (55%).

Uuringu GS-US-174-0144 kokkuvõtlikud andmed luu mineraalse tiheduse (LMT) kohta on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Luu mineraalse tiheduse hindamine ravi alguses, 48. nädalal ja 192. nädalal

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disoproksiil	PLB	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil	Tenofoviir-disoproksiil-tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lülisamba lumbaarosa LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)

	Algnäitaja		48. nädal		192. nädal	
	Tenofoviir-disoproksiil	PLB	Tenofoviir-disoproksiil -tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil	Tenofoviir-disoproksiil -tenofoviir-disoproksiil	PLB-tenofoviir-disoproksiil
Kogu keha LMT keskmine (SD) Z-skoor	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Kogu keha LMT Z-skoori keskmine (SD) muutus võrreldes algnäitajaga	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lülisamba lumbaarosa LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kogu keha LMT $\geq 4\%$ vähenemise kumulatiivne esinemissagedus võrreldes algnäitajaga ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Lülisamba lumbaarosa LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Kogu keha LMT keskmine suurenemine protsentides	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = *Not Applicable* (Ei kohaldatav).

^a Ühelgi lisapatsiendil ei esinenud pärast 48. nädalat $\geq 4\%$ LMT vähenemist

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viread'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-i ja kroonilist B-hepatiiti põdevatel lastel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tenofoviirdisoproksiil on vesilahustuv ester, eelravim, mis muudetakse *in vivo* kiiresti tenofoviiriks ja formaldehüüdiks.

Tenofoviir muudetakse intratsellulaarselt tenofoviirmonofosfaadiks ja aktiivseks ühendiks tenofoviirdifosfaadiks.

Imendumine

Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist HIV-infektsiooniga patsientidel imendub tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning muudetakse tenofoviiriks. HIV-infektsiooniga patsientidel andis tenofoviirdisoproksiili korduvate annuste manustamine koos toiduga keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviir C_{max} , AUC ja C_{min} väärtused vastavalt 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·h/ml ja 64,4 (39,4%) ng/ml. Tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub ühe tunni jooksul pärast manustamist tühja kõhuga ning kahe tunni jooksul pärast manustamist koos toiduga. Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%. Tenofoviirdisoproksiili manustamine suure rasvasisaldusega einega viis suukaudse biosaadavuse suurenemiseni koos tenofoviiri AUC suurenemisega ligikaudu 40% ja C_{max}

suurenemisega ligikaudu 14%. Pärast tenofoviirdisopoksiili esimese annuse manustamist söönud patsientidel oli mediaanne C_{max} väärtus seerumis 213...375 ng/ml. Tenofoviirdisopoksiili manustamine koos kerge einega aga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiri farmakokineetikat.

Jaotumine

Pärast veenisest manustamist oli tenofoviiri püsikontsentratsiooni jaotusruumala ligikaudu 800 ml/kg. Pärast tenofoviirdisopoksiili suukaudset manustamist jaotub tenofoviir enamikesse kudedesse, suurim kontsentratsioon saavutatakse neerudes, maksas ja soolesisus (prekliinilised uuringud). Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma- või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

In vitro uuringutes tehti kindlaks, et ei tenofoviirdisopoksiil ega tenofoviir ole CYP450 ensüümide substraadid. Lisaks ei inhibeerinud tenofoviir *in vivo* täheldatud kontsentratsioonidest oluliselt (umbes 300 korda) suuremate kontsentratsioonide puhul *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese CYP450 tähtsamatest isoensüümidest (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 või CYP1A1/2). Kontsentratsioonis 100 µmol/l ei olnud tenofoviirdisopoksiilil mõju ühelegi CYP450 isoensüümile peale CYP1A1/2, mille puhul täheldati vähest (6%), kuid statistiliselt olulist CYP1A1/2 substraadi metabolismi vähenemist. Nende andmete põhjal ei ole tõenäoline kliiniliselt oluliste koostimete teke tenofoviirdisopoksiili ja CYP450 poolt metaboliseeritavate ravimite vahel.

Eritumine

Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub umbes 70...80% annusest muutumatu kujul uriiniga. Kogukliirens on hinnanguliselt 230 ml/h/kg (umbes 300 ml/min). Renaalne kliirens on hinnanguliselt 160 ml/h/kg (umbes 210 ml/min), mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil. Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri lõplik poolväärtusaeg umbes 12...18 tundi.

Uuringutes leiti, et tenofoviiri aktiivse tubulaarsekretsiooni tee on inimese orgaanilise anioon-portsüsteemi (hOAT) 1 ja 3 sissevool proksimaalsete tuubulite rakkudes ja mitme ravimi suhtes resistentse valgu 4 (MRP 4) väljavool uriini.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 75...600 mg oli tenofoviiri farmakokineetika sõltumatu tenofoviirdisopoksiili annusest ning seda ei mõjutanud korduv manustamine antud vahemiku mistahes annuse tasemel.

Vanus

Eakatel patsientidel (üle 65 eluaasta) ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Sugu

Piiratud andmed tenofoviiri farmakokineetika kohta naistel ei näita soo olulist mõju.

Etniline kuuluvus

Farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

HIV-1. Tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1 infektsiooniga noorukil vanuses 12...18 eluaastat, kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23-l HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2...< 12 eluaastat (vt allolevat tabelit 11). Tenofoviiri kontsentratsioon nendel lastel ja noorukitel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili või 6,5 mg/kg kehakaalu kohta tenofoviirdisopoksiili kuni maksimaalse annuseni 245 mg, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisopoksiili.

Tabel 11. Tenofoviiri keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised näitajad laste ja noorukite vanuserühmade järgi

Annus ja preparaat	245 mg õhukese polümeerikattega tablett 12...< 18 aastat (n = 8)	6,5 mg/kg graanulid 2...< 12 aastat (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

Krooniline B-hepatiit. Tenofoviiri püsikontsentratsioon HBV-infektsiooniga noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aasta, kellele manustati suu kaudu igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili, sarnanes tenofoviiri kontsentratsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati igapäevaselt 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

Tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta (tabletid või graanulid) kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HBV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ja tenofoviirdisoproksiili 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg üks kord ööpäevas saanud HIV-infektsiooniga laste (2 kuni < 12 aastat) ekspositsioonid olid sarnased.

Farmakokineetika uuringuid ei ole läbi viidud alla 2-aastastel lastel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiri farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist 40 HIV-infektsioonita, HBV-infektsioonita täiskasvanud patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt täiskasvanute kreatiniini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus). Võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min) suurenes tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon väärtuselt 2185 (12%) ng·h/ml väärtusteni vastavalt 3064 (30%) ng·h/ml neerufunktsiooni kerge, 6009 (42%) ng·h/ml mõõduka ja 15985 (45%) ng·h/ml raske kahjustuse puhul.

Ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimist kasutati HIV-negatiivsetel ja B-hepatiidi viirusega mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusi, annuse ning annustamisintervalli soovitude väljaselgitamiseks täiskasvanud, erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (vt lõik 4.2).

Tenofoviirdisoproksiili 132 mg, 65 mg ja 33 mg graanulite üks kord päevas manustamine on soovitatav täiskasvanud patsientidel, kelle kalkuleeritud kreatiniini kliirens (CrCl) on vastavalt 30 kuni 49 ml, 20 kuni 29 ml või 10 kuni 19 ml. Kuigi need annused ei anna eeldatavasti täpselt samasuguseid tulemusi nagu tenofoviiri farmakokineetiline profiil normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tablette, peetakse neid neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel parimaks võimalikuks kasu ja riski suhtega variandiks.

Hemodialüüsi vajavatel lõpp-staadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) piirab 16,5 mg tenofoviirdisoproksiili annus, manustatuna pärast hemodialüüsi lõpetamist, eeldatavasti tenofoviiri süsteemset akumulatsiooni ekspositsioonideni, mis on ligikaudu 2-kordsed võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, kes saavad tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tablette. See annustamis soovitus tasakaalustab ravimi akumulatsiooni piiramise vajadust ja püüdu säilitada kogu annustamisintervalli jooksul piisavat tenofoviiri kontsentratsiooni, mis sarnaneb kontsentratsioonidega, mida täheldati normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tablette.

Tenofoviiri farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel kreatiniini kliirensiga < 10 ml/min ning lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel, kellel kasutatakse peritoneaaldialüüsi või teisi dialüüsi vorme.

Tenofoviiri farmakokineetikat ei ole uuritud neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja noorukitel. Annuse soovitamiseks andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ühekordne annus 245 mg tenofoviirdisoproksiili manustati HIV-infektsioonita, HBV-infektsioonita täiskasvanud patsientidele, kellel esines erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustus, mis defineeriti vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile. Tenofoviiri farmakokineetika maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine tarvilik. Keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviiri väärtused C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ olid vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng·h/ml tervetel indiviididel võrrelduna 289 (46,0%) ng/ml ja 2310 (43,5%) ng·h/ml mõõduka ning 305 (24,8%) ng/ml ja 2740 (44,0%) ng·h/ml raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Intratsellulaarne farmakokineetika

Inimese perifeerse vere mitteprolifereervates mononukleaarsetes rakkudes oli tenofoviirdifosfaadi poolväärtusaeg ligikaudu 50 tundi, samal ajal kui poolväärtusaeg fütohemaglutiniiniga stimuleeritud perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes oli ligikaudu 10 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust ≥ 5 -kordsete lastele, noorukitele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused UDS testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotuumade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenataalsete tuumorite juhte, mis esinesid hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Vastavate tuumorite teke inimestel on väga ebatõenäoline.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiil peri-postnataalse toksilisuse uuringutes järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

Keskkonnariski hindamine

Toimeaine tenofoviirdisoproksiil ja selle peamised muundumissaadused on keskkonnas püsivad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüütselluloos (E462)
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Mannitool (E421)
Ränidioksiid (E551)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 60 g graanuleid ning annustamiskulpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Saksamaa

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofoviirdisopoksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 123 mg tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.
90 (3 pudelit, igas 30) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
EU/1/01/200/005 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viread 123 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI JA PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofoviirdisopoksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 163 mg tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.
90 (3 pudelit, igas 30) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
EU/1/01/200/007 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viread 163 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI JA PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofoviirdisopoksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 204 mg tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.
90 (3 pudelit, igas 30) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/008 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
EU/1/01/200/009 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viread 204 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viread 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofoviirdisopoksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.
90 (3 pudelit, igas 30) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
EU/1/01/200/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viread 245 mg [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI JA PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viread 33 mg/g graanulid
tenofoviirdisoproksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühes kulbis on üks gramm graanuleid, mis sisaldab 33 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 g graanulid.

Kasutage kaasasolevat annustamiskulpi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/200/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viread'i graanulid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviirdisoproksiil

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased teie lapse omadele.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i
3. Kuidas Viread'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viread'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse

Viread sisaldab toimeainena *tenofoviirdisoproksiili*. See toimeaine on *retroviiruste vastane* või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on *nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor* (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks olulise ensüümi (HIV puhul *pöördtranskriptaas*, B-hepatiidi puhul DNA polümeraas) pärssimise teel. Viread'i tuleb HIV-infektsiooni ravis kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Viread 123 mg tabletid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viirus) raviks.

Viread 123 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- **lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;**
- **neile, kes kaaluvad alates 17 kg kuni vähem kui 22 kg;**
- **neile, keda on juba ravitud teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.**

Viread 123 mg tabletid on ette nähtud ka HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viirus) põhjustatud kroonilise B-hepatiidi raviks.

Viread 123 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- **lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;**
- **neile, kes kaaluvad alates 17 kg kuni vähem kui 22 kg.**

Teie lapsel ei pea olema HIV-d, et ravida HBV-d Viread'iga.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Viread'i võtmise ajal võivad teie lapsel jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te laps võib HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i

Ärge andke Viread'i

- **Kui teie laps on** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

→ Kui see puudutab teie last, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile ja ärge Viread'i andke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Viread 123 mg tabletid sobivad HIV-infektsiooni korral ainult **lastele, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.
- **Kontrollige oma lapse vanust ja kaalu**, et näha, kas Viread 123 mg tabletid sobivad. Vt *Lapsed ja noorukid*.

Viread ei vähenda HBV edasiandmise riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peate jätkama ettevaatusabinõude kasutamist.

Enne Viread'i andmist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie lapsel on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et tal on neerudega probleeme.** Viread'i ei tohi anda lastele, kellel on probleemid neerudega. Viread võib kahjustada teie lapse neerusid ravi ajal. Enne ravi alustamist võib lapse arst määrata teie lapsele vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Teie lapse arst võib lapse neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Viread'i ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada lapse neerusid (vt *Muud ravimid ja Viread*). Kui see on vältimatu, jälgib teie lapse arst teie lapse neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Kui teie lapsel on osteoporoos**, tal on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma lapse arstile, kui teie lapsel on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesejäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma lapse arsti.

- **Öelge oma lapse arstile, kui teie lapsel on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste

tekkeks. Kui teie lapsel esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie lapse arst talle prima ravi. Kui teie lapsel on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie lapse arst lasta teha vereanalüüse, et jälgida teie lapse maksafunktsiooni.

- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teie lapsel on kaugelarenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja ta saab nakkuse, võivad tal Viread-ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie lapse organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast lapse Viread-ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui teie laps on alustanud oma HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate oma lapsel mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe oma lapse arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Viread 123 mg tabletid **sobivad ainult:**

- **HIV-1 infektsiooniga lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 17 kg kuni vähem kui 22 kg, keda on varem ravitud teiste HIV-ravimitega, mis resistentsuse arenemise tõttu ei ole enam täielikult efektiivsed või on põhjustanud kõrvaltoimeid.**
- **HBV-infektsiooniga lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 17 kg kuni vähem kui 22 kg.**

Viread 123 mg tabletid **ei** sobi järgmistele rühmadele.

- **Ei sobi** lastele, kes kaaluvad vähem kui 17 kg või 22 kg ja rohkem. Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie laps jääb lubatud kaaluvahemikust väljapoole.
- **Ei sobi** lastele ja noorukitele vanuses alla 6 aasta või 12-aastastele ja vanematele.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 *Kuidas Viread'i võtta.*

Muud ravimid ja Viread

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui ta kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge lõpetage mitte ühtegi** teie lapse arsti poolt määratud **HIV-vastast ravimit**, kui nad alustavad Viread'i võtmist, kui neil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge andke Viread'i**, kui teie laps võtab juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge andke samaaegselt Viread'i ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma lapse arstile, kui laps võtab teisi ravimeid, mis võivad kahjustada tema neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
- foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),

- interleukiin-2 (vähi raviks),
 - adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),
 - takroliimus (immuunsupressiooniks),
 - mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Teised didanosiooni sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Viread'i koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiooni, võib didanosiooni sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisopoksiili ja didanosiooni sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie lapse arst kaalub hoolikalt, kas teie last ravida tenofoviiri ja didanosiooni kombinatsiooniga.
 - **Samuti on oluline öelda arstile**, kui teie laps võtab C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Viread koos toidu ja joogiga

Andke Viread'i koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase, pidage enne, kui teie laps seda ravimit kasutab, nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie laps on raseduse ajal kasutanud Viread'i**, võib lapse arst imiku arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal Viread'i-sarnaseid ravimeid (nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid), kaalus kaitse viiruse eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui teie lapsel on HBV ja tema last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võib teie laps olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma lapse arsti poole.
- HIV-positiivsetel emadel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui teie laps imetab või kavatseb imetada, **pidage otsekohe nõu** oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viread võib põhjustada pearinglust. Kui teie lapsel tekib Viread'i võtmise ajal uimasus, ei tohi ta juhtida autot **ega sõita jalgrattaga** ning ei tohi käsitseda masinaid või mehhanisme.

Viread sisaldab laktoosi

Öelge enne Viread'i andmist lapse arstile. Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima lapse arstiga.

Viread sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Viread'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit alati täpselt nii, nagu tema arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on:

- **Lapsed vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 17 kg kuni vähem kui 22 kg:**
1 tablett päevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Teie lapse arst jälgib tema kaalu.

Teie laps peab alati võtma oma arsti poolt soovitatud annuse, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui lapse arst ei ole seda soovitanud.

Teie lapse arst määrab HIV raviks Viread'i koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui teie laps võtab Viread'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teie laps võtab kogemata liiga palju Viread'i tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Pidage nõu oma lapse arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida teie laps võttis.

Kui teie laps unustab Viread'i võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Viread'i annust võtmata. Kui teie lapsel jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil ta oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, peab laps selle võtma niipea kui võimalik ning seejärel võtma järgmise annuse tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil laps oleks pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja andke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge andke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps oksendab vähem kui ühe tunni jooksul pärast Viread'i võtmist, andke lapsele teine tablett. Teist tabletti ei ole lapsel vaja võtta, kui ta oksendas rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist.

Kui teie laps lõpetab Viread'i võtmise

Teie laps ei tohi katkestada Viread'i võtmist oma arstiga nõu pidamata. Viread-ravi lõpetamine võib vähendada lapse arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teie lapsel on B-hepatiit või HIV ja B-hepatiit koos (koinfektsioon), on väga oluline mitte lõpetada Viread-ravi ilma lapse arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Viread'i võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Teie laps võib vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia lapse hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui teie laps mistahes põhjusel lõpetab Viread'i võtmise, eriti juhul, kui teie laps tunneb mingeid kõrvaltoimeid või kui tal on mõni teine haigus.
- Teatage oma lapse arstile otsekohe uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast lapse ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui laps taasalustab Viread tablettide võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Teie lapse arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma lapse arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav, kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

→ Kui te arvate, et teie lapsel on **laktatsidoos**, pidage otsekohe nõu oma lapse arstiga.

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärme põletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janu**
- **muutused lapse uriinis ja seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

→ Kui te arvate, et teie lapsel esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- soolegaasid, luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu lapse veres
- kõhunäärmeprobleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viread'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viread sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviir. Tablett sisaldab 123 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- **Teised koostisosad on** mikrokristalne tselluloos (E460), eelželatiniseeritud tärklis, kroscarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (E572), mis moodustavad tableti sisu, ja laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171) ja glütserooltriatsetaat (E1518), mis moodustavad tableti katte. Vt lõik 2 „Viread sisaldab laktoosi“.

Kuidas Viread välja näeb ja pakendi sisu

Viread 123 mg on valged kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 8,5 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „150“. Pudelis on 30 Viread 123 mg õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 3 pudelit, millest igas on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviirdisoproksiil

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased teie lapse omadele.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i
3. Kuidas Viread'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viread'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse

Viread sisaldab toimeainena *tenofoviirdisoproksiili*. See toimeaine on *retroviiruste vastane* või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on *nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor* (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks olulise ensüümi (HIV puhul *pöördtranskriptaas*, H-hepatiidi puhul *DNA polümeraas*) pärssimise teel. Viread'i tuleb HIV-infektsiooni ravis kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Viread 163 mg tabletid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viirus) raviks.

Viread 163 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;
- neile, kes kaaluvad alates 22 kg kuni vähem kui 28 kg;
- neile, keda on juba ravitud teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.

Viread 163 mg tabletid on ette nähtud ka HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viirus) põhjustatud kroonilise B-hepatiidi raviks.

Viread 163 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;
- neile, kes kaaluvad alates 22 kg kuni vähem kui 28 kg.

Teie lapsel ei pea olema HIV-d, et ravida HBV-d Viread'iga.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Viread'i võtmise ajal võivad teie lapsel jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te laps võib HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i

Ärge andke Viread'i

- **Kui teie laps on** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

→ Kui see puudutab teie last, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile ja ärge Viread'i andke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Viread 163 mg tabletid sobivad HIV-infektsiooni korral ainult **lastele, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.
- **Kontrollige oma lapse vanust ja kaalu**, et näha, kas Viread 163 mg tabletid sobivad. Vt *Lapsed ja noorukid*.

Viread ei vähenda HBV edasiandmise riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Arutage oma lapse arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Enne Viread'i andmist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie lapsel on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et tal on neerudega probleeme.** Viread'i ei tohi anda lastele, kellel on probleemid neerudega. Viread võib kahjustada teie lapse neerusid ravi ajal. Enne ravi alustamist võib lapse arst määrata teie lapsele vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Teie lapse arst võib lapse neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Viread'i ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada lapse neerusid (vt *Muud ravimid ja Viread*). Kui see on vältimatu, jälgib teie lapse arst teie lapse neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Kui teie lapsel on osteoporoos**, tal on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma lapse arstile, kui teie lapsel on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesejäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma lapse arsti.

- **Öelge oma lapse arstile, kui teie lapsel on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste

tekkeks. Kui teie lapsel esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie lapse arst talle parima ravi. Kui teie lapsel on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie lapse arst lasta teha vereanalüüse, et jälgida teie lapse maksafunktsiooni.

- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teie lapsel on kaugelarenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja ta saab nakkuse, võivad tal Viread-ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie lapse organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast lapse Viread-ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui teie laps on alustanud oma HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate oma lapsel mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe oma lapse arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Viread 163 mg tabletid **sobivad ainult:**

- **HIV-1 infektsiooniga lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 22 kg kuni vähem kui 28 kg, keda on varem ravitud teiste HIV-ravimitega, mis resistentsuse arenemise tõttu ei ole enam täielikult efektiivsed või on põhjustanud kõrvaltoimeid.**
- **HBV-infektsiooniga lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 22 kg kuni vähem kui 28 kg.**

Viread 163 mg tabletid **ei** sobi järgmistele rühmadele.

- **Ei sobi** lastele, kes kaaluvad vähem kui 22 kg või 28 kg ja rohkem. Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie laps jääb lubatud kaaluvahemikust väljapoole.
- **Ei sobi** lastele ja noorukitele vanuses alla 6 aasta või 12-aastastele ja vanematele.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 *Kuidas Viread'i võtta.*

Muud ravimid ja Viread

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui ta kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge lõpetage mitte ühtegi** teie lapse arsti poolt määratud **HIV-vastast ravimit**, kui nad alustavad Viread'i võtmist, kui neil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge andke Viread'i**, kui teie laps võtab juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge andke samaaegselt Viread'i ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma lapse arstile, kui laps võtab teisi ravimeid, mis võivad kahjustada tema neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
- foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
- interleukiin-2 (vähi raviks),
- adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),

- takroliimus (immuunsupressiooniks),
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Teised didanosiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Viread'i koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiini, võib didanosiini sisaldus veres suureneda ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie lapse arst kaalub hoolikalt, kas teie last ravida tenofoviiri ja didanosiini kombinatsiooniga.
- **Samuti on oluline öelda arstile,** kui teie laps võtab C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Viread koos toidu ja joogiga

Andke Viread'i koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase, pidage enne, kui teie laps seda ravimit kasutab, nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie laps on raseduse ajal kasutanud Viread'i,** võib lapse arst imiku arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal Viread'i-sarnaseid ravimeid (nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid), kaalus kaitse viiruse eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui teie lapsel on HBV ja tema last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võib teie laps olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma lapse arsti poole.
- HIV-positiivsetel emadel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui teie laps imetab või kavatseb imetada, **pidage otsekohe nõu** oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viread võib põhjustada pearinglust. Kui teie lapsel tekib Viread'i võtmise ajal uimasus, ei tohi ta juhtida autot **ega sõita jalgrattaga** ning ei tohi käsitseda masinaid või mehhanisme.

Viread sisaldab laktoosi

Öelge enne Viread'i andmist lapse arstile. Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima lapse arstiga.

Viread sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Viread'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit alati täpselt nii, nagu tema arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

- **Lapsed vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 22 kg kuni vähem kui 28 kg:**
1 tablett päevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Teie lapse arst jälgib tema kaalu.

Teie laps peab alati võtma oma arsti poolt soovitatud annuse, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui lapse arst ei ole seda soovitanud.

Teie lapse arst määrab HIV-infektsiooni raviks Viread'i koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui teie laps võtab Viread'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teie laps võtab kogemata liiga palju Viread'i tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Pidage nõu oma lapse arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida teie laps võttis.

Kui teie laps unustab Viread'i võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Viread'i annust võtmata. Kui teie lapsel jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil ta oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, peab laps selle võtma niipea kui võimalik ning seejärel võtma järgmise annuse tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil laps oleks pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja andke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge andke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps oksendab vähem kui ühe tunni jooksul pärast Viread'i võtmist, andke lapsele teine tablett. Teist tabletti ei ole lapsel vaja võtta, kui ta oksendas rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist.

Kui teie laps lõpetab Viread'i võtmise

Teie laps ei tohi katkestada Viread'i võtmist oma arstiga nõu pidamata. Viread-ravi lõpetamine võib vähendada lapse arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teie lapsel B-hepatiit või HIV ja B-hepatiit koos (koinfektsioon), on väga oluline mitte lõpetada Viread-ravi ilma lapse arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Viread'i võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Teie laps võib vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia lapse hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui teie laps mistahes põhjusel lõpetab Viread'i võtmise, eriti juhul, kui teie laps tunneb mingeid kõrvaltoimeid või kui tal on mõni teine haigus.
- Teatage oma lapse arstile otsekohe uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast lapse ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui laps taas alustab Viread tablettide võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Teie lapse arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma lapse arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav, kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

→ Kui te arvate, et teie lapsel on **laktatsidoos**, pidage otsekohe nõu oma lapse arstiga.

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janutunne**
- **muutused lapse uriinis ja seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

→ Kui te arvate, et teie lapsel esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- soolegaasid, luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu lapse veres
- kõhunäärmeprobleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viread'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viread sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviir. Tablett sisaldab 163 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- **Teised koostisosad on** mikrokristalne tselluloos (E460), eelželatiniseeritud tärklis, kroscarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (E572), mis moodustavad tableti sisu, ja laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171) ja glütserooltriatsetaat (E1518), mis moodustavad tableti katte. Vt lõik 2 „Viread sisaldab laktoosi“.

Kuidas Viread välja näeb ja pakendi sisu

Viread 163 mg on valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 10,7 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „200“. Pudelis on 30 Viread 163 mg õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 3 pudelit, millest igas on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviirdisoproksiil

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased teie lapse omadele.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i
3. Kuidas Viread'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viread'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse

Viread sisaldab toimeainena *tenofoviirdisoproksiili*. See toimeaine on *retroviiruste vastane* või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on *nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor* (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks olulise ensüümi (HIV puhul *pöördtranskriptaas*, B-hepatiidi puhul *DNA polümeraas*) pärssimise teel. Viread'i tuleb HIV-infektsiooni ravis kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Viread 204 mg tabletid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viirus) raviks.

Viread 204 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- **lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;**
- **neile, kes kaaluvad alates 28 kg kuni vähem kui 35 kg;**
- **neile, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.

Viread 204 mg tabletid on ette nähtud ka HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viirus) põhjustatud kroonilise B-hepatiidi raviks.

Viread 204 mg tabletid on kasutamiseks lastel. Need sobivad ainult:

- **lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat;**
- **neile, kes kaaluvad alates 28 kg kuni vähem kui 35 kg.**

Teie lapsel ei pea olema HIV-d, et ravida HBV-d Viread'iga.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Viread'i võtmise ajal võivad teie lapsel jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te laps võib HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Viread'i

Ärge andke Viread'i

- **Kui teie laps on** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

→ Kui see puudutab teie last, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile ja ärge Viread'i andke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Viread 204 mg tabletid sobivad HIV-infektsiooni raviks ainult **lastele, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.
- **Kontrollige oma lapse vanust ja kaalu**, et näha, kas Viread 204 mg tabletid sobivad. Vt *Lapsed ja noorukid*.

Viread ei vähenda HBV edasiandmise riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Arutage oma lapse arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Enne Viread'i andmist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie lapsel on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et tal on neerudega probleeme.** Viread'i ei tohi anda lastele, kellel on probleemid neerudega. Viread võib kahjustada teie lapse neerusid ravi ajal. Enne ravi alustamist võib lapse arst määrata teie lapsele vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Teie lapse arst võib lapse neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Viread'i ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada lapse neerusid (vt *Muud ravimid ja Viread*). Kui see on vältimatu, jälgib teie lapse arst teie lapse neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Kui teie lapsel on osteoporoos**, tal on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma lapse arstile, kui teie lapsel on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesejäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhatused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma lapse arsti.

- **Öelge oma lapse arstile, kui teie lapsel on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste

tekkeks. Kui teie lapsel esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie lapse arst talle parima ravi. Kui teie lapsel on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie lapse arst lasta teha vereanalüüse, et jälgida teie lapse maksafunktsiooni.

- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teie lapsel on kaugelarenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja ta saab nakkuse, võivad tal Viread-ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie lapse organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast lapse Viread-ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **öelge seda otsekohe oma lapse arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui teie laps on alustanud oma HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate oma lapsel mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe oma lapse arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Viread 204 mg tabletid **sobivad ainult:**

- **HIV-1 infektsiooniga lastele vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 28 kg kuni vähem kui 35 kg, keda on varem ravitud** teiste HIV-ravimitega, mis resistentsuse arenemise tõttu ei ole enam täielikult efektiivsed või on põhjustanud kõrvaltoimeid.
- **HBV-infektsiooniga lapsed vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 28 kg kuni vähem kui 35 kg.**

Viread 204 mg tabletid **ei** sobi järgmistele rühmadele.

- **Ei sobi** lastele, kes kaaluvad vähem kui 28 kg või 35 kg ja rohkem. Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie laps jääb lubatud kaaluvahemikust väljapoole east sõltumata.
- **Ei sobi** lastele ja noorukitele vanuses alla 6 aasta või 12-aastastele ja vanematele.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 *Kuidas Viread'i võtta.*

Muud ravimid ja Viread

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui ta kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge lõpetage mitte ühtegi** teie lapse arsti poolt määratud **HIV-vastast ravimit**, kui nad alustavad Viread'i võtmist, kui neil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge andke Viread'i**, kui teie laps võtab juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge andke samaaegselt Viread'i ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma lapse arstile, kui laps võtab teisi ravimeid, mis võivad kahjustada tema neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
- foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
- interleukiin-2 (vähi raviks),
- adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),

- takroliimus (immuunsupressiooniks),
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Teised didanosiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Viread'i koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiini, võib didanosiini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie lapse arst kaalub hoolikalt, kas teie last ravida tenofoviiri ja didanosiini kombinatsiooniga.
- **Samuti on oluline öelda arstile,** kui teie laps võtab C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Viread koos toidu ja joogiga

Andke Viread'i koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase, pidage enne, kui teie laps seda ravimit kasutab, nõu oma lapse arsti või apteekriga.

- **Kui teie laps on raseduse ajal kasutanud Viread'i,** võib lapse arst imiku arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal Viread'i-sarnaseid ravimeid (nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid), kaalus kaitse viiruse eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui teie lapsel on HBV ja tema last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võib teie laps olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma lapse arsti poole.
- HIV-positiivsetel emadel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui teie laps imetab või kavatseb imetada, **pidage otsekohe nõu** oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viread võib põhjustada pearinglust. Kui teie lapsel tekib Viread'i võtmise ajal uimasus, ei tohi ta juhtida autot **ega sõita jalgrattaga** ning ei tohi käsitseda masinaid või mehhanisme.

Viread sisaldab laktoosi

Öelge enne Viread'i andmist lapse arstile. Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima lapse arstiga.

Viread sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Viread'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit alati täpselt nii, nagu tema arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

- **Lapsed vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, kes kaaluvad alates 28 kg kuni vähem kui 35 kg:**
1 tablett päevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Teie lapse arst jälgib tema kaalu.

Teie laps peab alati võtma oma arsti poolt soovitatud annuse, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui lapse arst ei ole seda soovitanud.

Teie lapse arst määrab HIV-infektsiooni raviks Viread'i koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui teie laps võtab Viread'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teie laps võtab kogemata liiga palju Viread'i tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Pidage nõu oma lapse arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida teie laps võttis.

Kui teie laps unustab Viread'i võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Viread'i annust võtmata. Kui teie lapsel jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil ta oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, peab laps selle võtma niipea kui võimalik ning seejärel võtma järgmise annuse tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil laps oleks pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja andke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge andke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps oksendab vähem kui ühe tunni jooksul pärast Viread'i võtmist, andke lapsele teine tablett. Teist tabletti ei ole lapsel vaja võtta, kui ta oksendas rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist.

Kui teie laps lõpetab Viread'i võtmise

Teie laps ei tohi katkestada Viread'i võtmist oma arstiga nõu pidamata. Viread-ravi lõpetamine võib vähendada lapse arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teie lapsel on B-hepatiit või HIV ja B-hepatiit koos (koinfektsioon), on väga oluline mitte lõpetada Viread-ravi ilma lapse arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Viread'i võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Teie laps võib vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia lapse hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui teie laps mistahes põhjusel lõpetab Viread'i võtmise, eriti juhul, kui teie laps tunneb mingeid kõrvaltoimeid või kui tal on mõni teine haigus.
- Teatage oma lapse arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast lapse ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui laps taas alustab Viread tablettide võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Teie lapse arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma lapse arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav, kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

→ Kui te arvate, et teie lapsel on **laktatsidoos**, pidage otsekohe nõu oma lapse arstiga.

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärme põletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janutunne**
- **muutused lapse uriinis ja seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

→ Kui te arvate, et teie lapsel esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- soolegaasid, luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu lapse veres
- kõhunäärmeprobleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viread'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viread sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviir. Tablett sisaldab 204 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- **Teised koostisosad on** mikrokristalne tselluloos (E460), eelželatiniseeritud tärklis, kroscarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (E572), mis moodustavad tableti sisu, ja laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171) ja glütserooltriatsetaat (E1518), mis moodustavad tableti katte. Vt lõik 2 „Viread sisaldab laktoosi“.

Kuidas Viread välja näeb ja pakendi sisu

Viread 204 mg on valged kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 15,4 mm x 7,3 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ning teisele „250“. Pudelis on 30 Viread 204 mg õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 3 pudelit, millest igas on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Viread 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviirdisoproksiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viread'i võtmist
3. Kuidas Viread'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viread'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Viread on määratud teie lapsele, pidage meeles, et kogu selles infolehes olev teave on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege sõna „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse

Viread sisaldab toimeainena *tenofoviirdisoproksiili*. See toimeaine on *retroviiruste vastane* või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on *nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor* (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks oluliste ensüümide (HIV puhul *pöördtranskriptaasi*, B-hepatiidi puhul *DNA polümeraasi*) pärssimise teel. Viread'i tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Viread 245 mg tabletid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- **täiskasvanutele,**
- **noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.

Viread 245 mg tabletid on ette nähtud ka kroonilise B-hepatiidi, HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viiruse) raviks. Tabletid sobivad:

- **täiskasvanutele,**
- **noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat.**

HBV ravimiseks Viread'iga ei pea olema HIV-nakkust.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Viread'i võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te võite HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne Viread'i võtmist

Viread'i ei tohi võtta

- **Kui olete** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Kui see puudutab teid, **öelge seda otsekohe oma arstile ja ärge Viread'i võtke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Viread ei vähenda HBV leviku riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peate jätkama ettevaatusabinõude kasutamist.

Enne Viread'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme.** Viread'i ei tohi anda noorukitele, kellel on probleemid neerudega. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Viread võib ravi ajal kahjustada neerusid. Teie arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ravi ajal teie verd analüüsida. Kui te olete täiskasvanu, võib teie arst soovitada teil tablette harvemini võtta. Määratud annust võib vähendada ainult arsti ettekirjutusel.

Viread'i ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt *Muud ravimid ja Viread*). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Kui teil on osteoporoos**, teil on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesejäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile parima ravi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst lasta teile teha vereanalüüse, et jälgida teie maksafunktsiooni.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kauglearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja saate nakkuse, võivad teil Viread-ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie

organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast Viread-ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **öelge seda otsekohe oma arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete üle 65 aasta vana.** Viread'i ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Viread'i, jälgib arst teid hoolikalt.

Lapsed ja noorukid

Viread 245 mg tabletid **sobivad**:

- **HIV-1 infektsiooniga noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg ja keda on juba ravitud** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast;
- **HBV-infektsiooniga noorukitele vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg.**

Viread 245 mg tabletid **ei sobi** järgmistele rühmadele:

- **ei sobi HIV-1 infektsiooniga lastele** vanuses alla 12 eluaasta.
- **ei sobi HBV-infektsiooniga lastele** vanuses alla 12 eluaasta.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 *Kuidas Viread'i võtta.*

Muud ravimid ja Viread

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge katkestage HIV-ravimite kasutamist**, mis arst on teile määranud, ravi alustamisel Viread'iga, kui teil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge võtke Viread'i**, kui te võtate juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge võtke samaaegselt Viread'i ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma arstile, kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
 - foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
 - interleukiin-2 (vähi raviks),
 - adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),
 - takroliimus (immuunsupressiooniks),
 - mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihaskoe leevendamiseks).
- **Teised didanosini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Viread'i koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suurened ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini sisaldavate

ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosini kombinatsiooniga.

- **Samuti on oluline öelda oma arstile**, kui te võtate C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Viread koos toidu ja joogiga

Võtke Viread'i koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Viread'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui te olete ema, kellel on HBV, ja teie last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võite olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma arsti poole.
- HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viread võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Viread'i võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot ega sõitke jalgrattaga** ning hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest.

Viread sisaldab laktoosi

Öelge enne Viread'i võtmist arstile. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Viread sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Viread'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

- **Täiskasvanud:** 1 tablett päevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).
- **Noorukid vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg:** 1 tablett päevas koos toiduga (näiteks söögi või kerge einega).

Kui teil on erilisi raskusi neelamisega, võite lusikaotsaga tableti purustada. Seejärel segage pulber umbes 100 ml (poole klaasi) vee, apelsini- või viinamarjamahlaga ja jooge otsekohe ära.

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus**, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- **Kui te olete täiskasvanu ja teil on probleeme neerudega**, võib arst soovitada teil võtta Viread'i harvemini.
- Kui teil on HBV, võib arst pakkuda teile HIV-testi tegemist, et näha, kas teil on nii HBV kui ka HIV.

Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui te võtate Viread'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Viread'i tablette, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Viread'i võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Viread'i annust võtmata. Kui teil jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil te oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil oleksite pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui oksendasite vähem kui ühe tunni jooksul pärast Viread'i võtmist, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist.

Kui te lõpetate Viread'i võtmise

Ärge katkestage Viread'i võtmist arstiga nõu pidamata. Viread-ravi lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teil on B-hepatiit või nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit (samaaegselt), on väga oluline mitte lõpetada Viread-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Viread'i võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia nende hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma arstiga, enne kui te mistahes põhjusel lõpetate Viread'i võtmise, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus.
- Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- Pidage nõu oma arstiga, enne kui taas alustate Viread'i tablettide võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav, kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

→ Kui te arvate, et teil on **laktatsidoos**, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janutunne**
- **muutused uriinis ja seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

→ Kui te arvate, et teil esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, **pidage nõu oma arstiga**.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- peavalu, kõhuvalu, väsimus, täiskõhutunne, soolegaasid, luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu veres
- kõhunäärme probleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viread'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viread sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviir. Tablett sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

- **Teised koostisosad on** mikrokristalne tselluloos (E460), eelželatiniseeritud tärklis, kroskarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (E572), mis moodustavad tableti sisu, ja laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat (E1518) ja indigokarmiin (E132), mis moodustavad tableti katte. Vt lõik 2 „Viread sisaldab laktoosi“.

Kuidas Viread välja näeb ja pakendi sisu

Viread 245 mg on helesinised, mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 16,8 mm x 10,3 mm, mille ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja „4331“ ning teisele „300“. Pudelil on 30 Viread 245 mg õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 3 pudelit, millest igas on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Saksamaa

või

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Viread 33 mg/g graanulid tenofoviirdisoproksiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viread'i võtmist
3. Kuidas Viread'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viread'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Viread on määratud teie lapsele, pidage meeles, et kogu selles infolehes olev teave on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege sõna „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Viread ja milleks seda kasutatakse

Viread sisaldab toimeainena *tenofoviirdisoproksiili*. See toimeaine on *retroviiruste vastane* või viirusvastane ravim, mida kasutatakse HIV- või HBV-infektsiooni või mõlema raviks. Tenofoviir on *nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor* (NRTI) ja toimib viiruste paljunemiseks oluliste ensüümide (HIV puhul *pöördtranskriptaasi*, B-hepatiidi puhul *DNA polümeraasi*) pärssimise teel. Viread'i tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

Viread 33 mg/g graanulid on ette nähtud HIV-infektsiooni (inimese immuunpuudulikkuse viirus) raviks. Need sobivad:

- täiskasvanutele;
- lastele ja noorukitele vanuses 2 kuni vähem kui 18 aastat neile, kes on saanud juba ravi teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast.

Viread 33 mg/g graanulitega ravitakse ka kroonilist B-hepatiiti, HBV-infektsiooni (B-hepatiidi viirus). Need sobivad:

- täiskasvanutele;
- lastele ja noorukitele vanuses 2 kuni vähem kui 18 aastat.

HBV ravimiseks Viread'iga ei pea olema HIV-nakkust.

See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Viread'i võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Te võite HBV-d edasi anda ka teistele, seega on tähtis kasutada teiste inimeste nakatamise vältimiseks ettevaatusabinõusid.

2. Mida on vaja teada enne Viread'i võtmist

Viread'i ei tohi võtta

- **Kui olete** tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

→ Kui see puudutab teid, **öelge seda otsekohe oma arstile ja ärge Viread'i võtke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Viread ei vähenda HBV leviku riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peate jätkama ettevaatusabinõude kasutamist.

Enne Viread'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme.** Viread'i ei tohi anda lastele, kellel on probleemid neerudega. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Viread võib ravi ajal kahjustada neerusid. Teie arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ravi ajal teie verd analüüsida. Kui te olete täiskasvanu, võib arst soovitada teil graanulite ööpäevast annust vähendada. Määratud annust võib vähendada ainult arsti korraldusel.

Viread'i ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt *Muud ravimid ja Viread*). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **Kui teil on osteoporoos,** teil on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval täiskasvanud HIV-patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesejäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile parima ravi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst lasta teile teha vereanalüüse, et jälgida teie maksafunktsiooni.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kauglearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja saate nakkuse, võivad teil Viread-ravi alustamisel tekkida nakkuse- ja põletikusümptomid või olemasoleva nakkuse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad näidata, et teie

organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Jälgige põletiku- või nakkusesümptomite ilmnemist kohe pärast Viread-ravi alustamist. Kui märkate põletiku- või nakkusesümptomeid, **öelge seda otsekohe oma arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete üle 65 aasta vana.** Viread'i ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Viread'i, jälgib arst teid hoolikalt.

Lapsed ja noorukid

Viread 33 mg/g graanulid **sobivad ainult:**

- **HIV-1 infektsiooniga lastele ja noorukitele vanuses 2 kuni vähem kui 18 aastat;**
- **neile, kes on saanud juba ravi** teiste HIV-vastaste ravimitega, mis ei ole enam efektiivsed resistentsuse tekkimise või kõrvaltoimete põhjustamise pärast;
- **HBV-infektsiooniga lastele ja noorukitele vanuses 2 kuni vähem kui 18 aastat.**

Viread 33 mg/g graanulid **ei sobi** järgmistele rühmadele:

- **ei sobi HIV-infektsiooniga** lastele vanuses alla 2 aasta;
- **ei sobi HBV-infektsiooniga (B-hepatiidi viirus)** lastele vanuses alla 2 aasta.

Teavet annustamise kohta vt lõik 3 *Kuidas Viread'i võtta.*

Muud ravimid ja Viread

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

- **Ärge katkestage HIV-ravimite kasutamist**, mis arst on teile määranud, ravi alustamisel Viread'iga, kui teil on nii HBV kui ka HIV.
- **Ärge võtke Viread'i**, kui te võtate juba teist ravimit, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi. Ärge võtke samaaegselt Viread'i ja teisi ravimeid, mis sisaldavad adefoviirdipivoksiili, (ravim, mida kasutatakse kroonilise B-hepatiidi raviks).
- **On väga tähtis öelda oma arstile, kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid.**

Sellised ravimid on:

- aminoglükosiidid, pentamidiin või vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks),
 - foskarnet, gantsükloviir või tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
 - interleukiin-2 (vähi raviks),
 - adefoviirdipivoksiil (HBV raviks),
 - takroliimus (immuunsupressiooniks),
 - mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Teised didanosini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Viread'i koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suurened ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe

liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosini kombinatsiooniga.

- **Samuti on oluline öelda oma arstile**, kui te võtate C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

Viread koos toidu ja joogiga

Viread'i graanuleid tuleb segada pehme toiduga, mis ei nõua mälumist (nt jogurt, õunapüree või imikutoit). Graanulite mälumisel maitseb see väga kibedalt.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Viread'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüsides ja teiste diagnostiliste analüüsides tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.
- Kui te olete ema, kellel on HBV, ja teie last on ravitud B-hepatiidi ülekandumise ärahoidmiseks sündimise ajal, võite olla võimeline oma last imetama, kuid lisateabe saamiseks pöörduge kõigepealt oma arsti poole.
- HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viread võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Viread'i võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot ega sõitke jalgrattaga** ning hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest.

Viread'i graanulid sisaldavad mannitooli.

Mannitoolil võib olla kerge lahtistav toime.

3. Kuidas Viread'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

- **Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg:** 245 mg, mis vastab 7,5 kulbile graanulitele, üks kord ööpäevas.
- **Lapsed vanuses 2 kuni vähem kui 12 aastat:** laste ööpäevane annus sõltub nende kehakaalust. Teie lapse arst määrab Viread'i graanulite õige annuse teie lapse kehakaalu alusel.

Viread'i graanuleid tuleb mõõta kaasasoleva annustamiskulbiga (vt joonist A).

Igas ääreni täidetud annustamiskulbis on 1 g graanuleid, mis sisaldab 33 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).



Joonis A

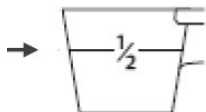
- Täitke annustamiskulp ääreni.
- Tõmmake puhta siledaservalise noaga graanulid kulbi ülemise pinnaga ühetasaseks (vt joonist B).



Joonis B

- $\frac{1}{2}$ kulbi jaoks:
 - Täitke annustamiskulp küljel nähtava jooneni " $\frac{1}{2}$ " (vt joonist C).

Joon $\frac{1}{2}$



Joonis C

- Mõõtke mahutisse õige arv graanulitega ääreni täidetud kulpe.
- Te peate segama graanulid pehme toiduga, mis ei nõua mälumist, nt jogurti, õunapüree või imikutoiduga. Ühe ääreni täidetud kulbi graanulite segamiseks läheb vaja üks supilusikatäis (15 ml) pehmet toitu. Ärge segage graanuleid vedelikega.
- Te peate toiduga segatud graanulid kohe sisse võtma.
- Iga kord tuleb sisse võtta kogu valmistatud segu.
- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus**, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- **Kui te olete täiskasvanu ja teil on probleeme neerudega**, võib arst soovitada teil graanulite ööpäevast annust vähendada.
- Kui teil on HBV, võib arst pakkuda teile HIV-testi tegemist, et näha, kas teil on nii HBV kui ka HIV.

Nende ravimite võtmise kohta lugege teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui te võtate Viread'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Viread'i graanuleid, suureneb ravimi võimalike kõrvaltoimete esinemise risk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel graanulitega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Viread'i võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Viread'i annust võtmata. Kui teil jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil te oleks pidanud seda võtma.

- **Kui möödunud on vähem kui 12 tundi** plaanipärasest võtmisest, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.
- **Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi** ajast, mil oleksite pidanud ravimit võtma, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui oksendasite vähem kui ühe tunni jooksul pärast Viread'i võtmist, võtke teine annus. Teist annust ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Viread'i võtmist.

Kui te lõpetate Viread'i võtmise

Ärge katkestage Viread'i võtmist arstiga nõu pidamata. Viread-ravi lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud ravi tõhusust.

Kui teil on B-hepatiit või nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit (samaaegselt), on väga oluline mitte lõpetada Viread-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Viread'i võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia nende hepatiidi ägenemisele.

- Pidage nõu oma arstiga, enne kui te mistahes põhjusel lõpetate Viread'i võtmise, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus.
- Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- Pidage nõu oma arstiga, enne kui taas alustate Viread'i graanulite võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: öelge otsekohe oma arstile

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on **harv** (võib tekkida kuni ühel patsiendil 1000-st), kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga. Järgmised kõrvaltoimed võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav, kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu

→ Kui te arvate, et teil on **laktatsidoos**, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Teised võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- **kõhuvalu**, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust
- neerutuubulite rakkude kahjustus

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist):

- neerupõletik, **rohke urineerimine ja janutunne**
- **muutused uriinis** ja **seljavalu**, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni häire
- luude pehmenemine (kaasneb **luuvalu** ning mõnikord tekivad luumurrud), mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest
- **rasvmaks**

→ Kui te arvate, et teil esineb ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **väga sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist vähemalt 10-l patsiendil):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pearinglus, lööve, nõrkustunne

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **sageli** (võivad tekkida 100-st patsiendist kuni 10-l patsiendil):

- peavalu, kõhuvalu, väsimus, täiskõhutunne, soolegaasid, luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- maksaprobleeme

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1-l 100-st patsiendist):

- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu veres

- kõhunäärmeprobleeme

Lihaste lagunemine, luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisalduse vähenemine võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esineb **harva** (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st patsiendist)

- kõhuvalu, mis on põhjustatud maksapõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viread'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viread sisaldab

- **Toimeaine on** tenofoviir. Üks gramm Viread'i graanuleid sisaldab 33 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- **Teised koostisosad on** etüütselluloos (E462), hüdroksüpropüütselluloos (E463), mannitool (E421) ja ränidioksiid (E551). Vt lõik 2 „Viread'i graanulid sisaldavad mannitooli“.

Kuidas Viread välja näeb ja pakendi sisu

See ravim koosneb valgetest kaetud graanulitest. Graanulid on saadaval pudelis, mis sisaldab 60 g graanuleid ja on pakendis koos annustamiskulbiga.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tenofoviirdisoproksiili perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Pidades silmas kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid luu mineraalse tihenduse kohta ja võttes arvesse tõenäolist toimetehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee tenofoviirdisoproksiili põhjuslikku seost luu mineraalse tiheduse vähenemisega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis ka, et praegust hoiatust/ettevaatusabinõu toimete kohta luudele tuleb veelgi tugevdada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel läbivaatamist ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusel põhjendustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tenofoviirdisoproksiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et tenofoviirdisoproksiili sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.